ÎNGER ȘI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Lifestyle

Una dintre cele mai bune cărți ale anului 2020. *Wired*

DONNA JACKSON NAKAZAWA

DONNA JACKSON NAKAZAWA

ÎNGER ȘI ASASIN

Micuța celulă cerebrală care a schimbat istoria medicinei

Traducere din limba engleză de

Florin Tudose

EDITURA TREI

2022

ÎNGER

ȘI ASASIN

Autor: Donna Jackson Nakazawa

Titlul original: The Angel and the Assassin

The Tiny Brain Cell That Changed the Course of Medicine

Copyright © 2020

This translation published by arrangement with Ballantine Books, an imprint of Random House, a division of Penguin Random House LLC

Copyright © Editura Trei, 2022 pentru prezenta ediție

O.P. 16, Ghişeul 1, C.P. 0490, Bucureşti

Tel.: +4 021 300 60 90 ; Fax: +4 0372 25 20 20

e-mail: comenzi@edituratrei.ro

www.edituratrei.ro

ISBN (print): 978-606-789-302-1

ISBN (epub): 9786067893717

Lifestyle Publishing face parte din Grupul Editorial Trei

EDITORI: Silviu Dragomir, Magdalena Mărculescu

DIRECTOR: Crina Drăghici

REDACTARE: Constantin Dumitru

DESIGN: Alexe Popescu

DIRECTOR PRODUCȚIE: Cristian Claudiu Coban

DTP: Dan Crăciun

CORECTURĂ: Dana Anghelescu , Oana Apostolescu

Conținutul acestei lucrări electronice este protejat prin copyright (drepturi de autor), iar cartea este destinată exclusiv utilizării ei în scop privat pe dispozitivul de citire pe care a fost descărcată. Orice altă utilizare, incluzând împrumutul sau schimbul, reproducerea integrală sau parțială, multiplicarea, închirierea, punerea la dispoziția publică, inclusiv prin internet sau prin rețele de calculatoare, stocarea permanentă sau temporară pe dispozitive sau sisteme cu posibilitatea recuperării informației, altele decât cele pe care a fost descărcată, revânzarea sub orice formă sau prin orice mijloc, fără consimțământul editorului, sunt interzise. Dreptul de folosință al lucrării nu este transferabil.

Drepturile de autor pentru versiunea electronică în formatele existente ale acestei lucrări aparțin persoanei juridice Lifestyle Publishing SRL.

Pentru Claire

Aceasta este o lucrare de non-ficțiune. Pentru a proteja anonimatul, unele nume de persoane au fost modificate, unele personaje au rezultat din fuzionarea unor persoane reale, iar întâmplările au fost condensate. În multe locuri, expun rezultatele cercetărilor în funcție de data şi epoca în care cercetările respective au fost sau sunt derulate, mai curând decât data la care rezultatele au fost publicate.

Apoi, deşi mai multe descoperiri ştiințifice despre care discut au avut loc cam în acelaşi timp, pendularea între poveşti a făcut ca unele să fie prezentate secvențial.

Cartea de față nu doreşte a fi o formă de substitut pentru opiniile medicale avizate, diagnostic sau metode de tratament. Consultați mereu medicul şi restul personalului medical calificat în legătură cu toate întrebările ce țin de tulburări medicale sau de tratarea acestora.

Prolog

Când corpul atacă creierul

Interesul meu față de misterul care învăluie relația dintre boala fizică, sistemul imunitar şi tulburările creierului a

debutat acum mai bine de un deceniu, când am contractat o boală autoimună rară, în urma căreia mi-am pierdut capacitatea de a merge. În perioada cuprinsă între 2001 şi 2006, am petrecut, una peste alta, un an întreg în pat sau în scaunul cu rotile[1]. Doctorul meu, cercetător în neuroştiinţe la Johns Hopkins, studia tulburarea de care sufeream, sindromul Guillain-Barré. Cazul meu era neobişnuit prin faptul că această boală mă doborâse şi mă paralizase nu o dată, ci de două ori – un istoric rar, dar nu întru totul unic.

Doctorul meu, care ştia că sunt jurnalistă pe subiecte legate de ştiinţă, a discutat cu mine în detaliu despre ce se întâmpla în mod repetat cu corpul meu şi despre metodele prin care spera să inverseze procesul paraliziei mele. Mi-a explicat că, în cazul tulburării mele, la fel ca în toate tulburările de natură autoimună, celulele albe ale sistemului meu imunitar se comportau haotic, ca o armată scăpată de sub control. În loc să-mi protejeze conştiincios corpul de agenţi patogeni invadatori, celulele albe atacau şi distrugeau învelişul protector din mielină care îmbracă nervii, anulând practic interconexiunile nervi-muşchi care-mi permiteau să mă ridic şi să merg ori pur şi simplu să-mi mişc picioarele.

Am început să mă gândesc la aceste celule albe hiperactive ca la nişte bile Pac-Man – personajul din jocurile video din anii 1980 – care înfulecau isteric şi-mi distrugeau celulele nervoase bune, ronţăind conexiunile nervoase cruciale care-mi ofereau control asupra corpului meu – un corp puternic, capabil, de încredere.

---

[1] Cititorii care au parcurs lucrările mele anterioare îmi cunosc povestea. Îmi cer scuze pentru scurtele repetiţii care apar aici.

Neurologul meu spera că terapia intravenoasă regulată îmi va reseta sistemul imunitar, aşa încât celulele mele albe să nu mai supra-reacţioneze şi să revină la un comportament normal. În caz că abordarea ar fi avut succes şi celulele albe excesiv de active şi-ar fi încetat asaltul, nervii mei ar fi început să se regenereze singuri, speram noi. Nervii amuţiţi s-ar fi activat din nou, reconstruind suficient de multe conexiuni neuromusculare, astfel încât să pot merge din nou.

Au trecut multe luni până să aflăm că doctorul meu a avut dreptate. Într-un final, celulele supraexcitate ale sistemului meu imunitar s-au liniştit. M-am făcut mult mai bine. Nu mi s-au regenerat toţi nervii, însă un număr suficient cât să pot merge din nou, iar recuperarea semnificativă pe care am făcut-o mi-a permis să duc o viaţă bună. Corpul uman chiar e miraculos în sensul acesta.

Totuşi, în toată perioada aceasta, echipa medicală nu a reuşit să răspundă la una dintre întrebările mele. Odată cu pierderea utilizării picioarelor, am suferit şi ceea ce păreau a fi nişte modificări cognitive identificabile şi peste măsură de neliniştitoare. În primul rând, deşi am fost mereu o personalitate echilibrată, acum mă confruntam cu o depresie paralizantă. Sentimentul deprimării era atât de oprimant uneori, încât atunci când le-am citit cu voce tare copiilor mei din Harry Potter, m-am simţit de parcă aş fi fost atacată de „dementori” – creaturile acelea întunecate, zburătoare, capabile să producă un nor de disperare care fură gândurile fericite ale unui om, înlocuindu-le cu gânduri rele. Aproape că simţeam, i-am spus medicului care se ocupa de mine, „că în creierul meu locuia cineva”.

De asemenea, am beneficiat dintotdeauna de o memorie excelentă, fiind capabilă să-mi reamintesc conversaţii care

au avut loc cu săptămâni, luni, ba chiar şi ani uneori, cuvânt cu cuvânt. Acum, pe de altă parte, trebuia să-mi notez şi cele mai mărunte lucruri, cum ar fi ora la care trebuia să-l aştept pe fizioterapeut în ziua următoare. Nu e mare chestie, m-am gândit. E ceva nou, dar multă lume păţeşte asta.

Însă au apărut şi alte „fracturi", ceva mai îngrijorătoare. Îmi lua, de pildă, deranjant de mult timp ca să-mi amintesc numele oamenilor cu care trăiam şi pe care-i iubeam. Cu prilejul cinei de Ziua Recunoştinţei din 2005 – când am avansat de la a sta la pat la a mă mişca, chiar dacă încă limitat, cu ajutorul unui mergător sau al bastonului – familia mea extinsă s-a amuzat, cu îngăduinţă, de dificultatea mea de a-mi aminti nume de persoane. Toată lumea a zâmbit răbdătoare cât am înşirat nume după nume, până ce îl găseam pe cel potrivit: „Sam! Christian! Zen! Don! Jay! Cody!" – numele câinelui – „Chip! Îmi dai, te rog, sarea?"

Dar până şi aceasta putea fi perceput, îmi spuneam, cumva amuzant; măcar creierul meu făcea diferenţa între nume masculine şi feminine. Dar unele lucruri nu mai erau deloc amuzante. Fata mea de şase ani mă solicita la teme simple, aritmetică de clasa întâi, iar creierul meu avea dificultăţi în aduna şapte cu opt. Ori mă aplecam să-i leg şireturile, ceva ce făceam de ani, dar mă trezeam că mă uit lung la şireturi, chinuindu-mă să-mi aduc aminte, mai exact, cum se face. Îmi amintesc cum tăiam felii de pepene, le puneam într-un bol şi-mi spuneam: Ce e, de fapt, chestia asta? Eu ştiam, dar nu-mi puteam reaminti cuvintele. Mi-am acoperit lapsusul aducând bolul la masă şi aşteptând reacţia copiilor mei, „Ura, pepene!" Da, mi-am spus, este, desigur, pepene.

Anxietatea mea generalizată nu mă surprindea atât de mult, ținând cont de faptul că plonjasem, practic peste noapte, într-o paralizie fizică aproape completă şi mai multe intervale de câteva săptămâni de spitalizare. În tot timpul acesta, pe măsură ce nervii mei s-au demielinizat tot mai mult, am experimentat spasme musculare insuportabile, apelând de mai multe ori la puncție lombară şi teste de conductivitate electrică, în cadrul cărora tehnicienii au stimulat electric nervii brațelor şi picioarelor pentru a observa care nervi nu răspundeau. Pentru o vreme am pierdut şi capacitatea musculară care-mi permitea să înghit solide. În spital, mi-am pierdut cunoştința într-o reacție alergică la terapia intravenoasă, trezindu-mă înconjurată de medici palizi la față, înarmați cu echipament de resuscitare şi de asistente care murmurau rugăciuni în barbă. La toate acestea se adaugă nesfârşitele săptămâni petrecute în centrele de reabilitare fizică, învățând să-mi țin echilibrul şi să împing un mergător prin cameră, ajutată de picioare amorțite, dar străbătute, chiar şi aşa, de dureri ascuțite.

Totuşi, anxietatea omniprezentă părea o boală de sine stătătoare, separată. Memoria mea, limpezimea minții, reamintirea cuvintelor erau diferite – creierul meu nu părea a fi al meu.

Uneori îmi împărtăşeam suferința la telefon cu o prietenă, Lila, care suferea de boala Crohn, având îngrijorări similare cu ale mele. Ea mi-a povestit cum odată, când şi-a lăsat băiatul cel mare la grădiniță, şi-a lăsat acolo şi copilul de doi ani (care coborâse din brațele ei ca să se joace la nisip cât vorbea ea cu educatoarea). Educatoarea a ieşit după ea, cu copilul scâncindu-i în brațe. „Mi-am uitat propriul copil!”, mi-a spus Lila, plângând. Medicul ei a trimis-o la un psihiatru, care i-a prescris antidepresive pentru anxietate şi

tulburare obsesiv-compulsivă şi Ritalin pentru ADD. Dar, a continuat ea suspinând, „Înainte să am Crohn, nu mi-a trebuit niciodată Zoloft sau Ritalin”.

Empatizam cu Lila; îngrijorările ei erau şi îngrijorările mele. La următoarea întâlnire cu medicul de familie, m-am confesat ei: „Simt că o parte din creierul meu a intrat în beznă odată cu picioarele”. Totul îmi amintea de cunoscuți care suferiseră mini-atacuri cerebrale. „Cum rămâne cu asta?” am întrebat-o eu, sperând să aflu mai multe despre situația mea.

Nu avusesem niciun atac, m-a asigurat internista mea. Mi-a reamintit că viața mea se schimbase radical, iar întâmplarea prin care trecusem fusese traumatică. Nu era deloc surprinzător că starea mea psihică era afectată foarte serios. Neurologul, pe de altă parte, m-a încurajat, m-a susținut în refacerea mea, reasigurându-mă că aveam să mă vindec tot mai mult odată cu timpul.

Şi aşa a fost. Totuşi, un număr de simptome cognitive au persistat. Şi nu m-am putut scutura de sentimentul că, aşa cum corpul meu fusese alterat, ceva de natură fizică se modificase şi în creierul meu.

Am început să mă întreb dacă existau imunologi care să fi studiat efectul sistemului imunitar asupra tuturor celorlalte sisteme şi organe ale corpului şi să fi ajuns să bănuiască existența unei legături biologice între disfuncțiile imunitare fizice şi boala psihiatrică sau care să privească creierul. Am început să studiez mai îndeaproape acest subiect.

Cam în aceeaşi perioadă, între 2007 şi 2010, eram, de asemenea, nemaipomenit de ocupată: scriam cărți, țineam

conferințe, aveam grijă de bolile mele şi construiam o tânără familie. Am continuat, chiar şi aşa, să fac cercetare pe acest subiect. Şi am descoperit că exista o mână de cercetători în laboratoare din întreaga lume pe punctul de a studia tocmai această legătură pe care o bănuiam eu. Am adunat orice studiu revizuit care se ocupa de pacienți cu sistem imunitar supra-activ – capabil să provoace, prin urmare, inflamație şi boală fizică – cu simptome declarate care să implice tulburări cognitive sau de dispoziție semnificative.

În 2008, cercetările au arătat că pacienții cu scleroză multiplă (SM) sufereau şi modificări în capacitatea de a-şi reaminti lucruri, fiind de câteva ori mai predispuşi să sufere de depresie şi tulburare bipolară față de pacienții fără SM.[1]

În 2010, o analiză a rezultatelor a 17 studii distincte a arătat că persoanele afectate de lupus, care adesea se manifestă prin inflamații sistematice ale organelor, prezentau o mai mare posibilitate de asociere cu afecțiuni precum depresia şi chiar psihoza. Şocant, până la 56% dintre pacienții cu lupus declarau existența unor simptome de natură cognitivă sau psihiatrică, inclusiv dificultăți de concentrare, tulburări de dispoziție, depresie, anxietate generalizată şi probleme de învățare.[2] Lupus este, de asemenea, asociată cu demența timpurie.[3]

Şi, în acelaşi an, după analiza datelor de sănătate a trei milioane de oameni, colectate vreme de treizeci de ani, cercetătorii au descoperit că persoanele spitalizate recent cu infecții bacteriene prezentau un risc cu 62% mai mare să dezvolte depresie, tulburare bipolară şi probleme de memorie.[4]

Câteva studii de caz din literatura ştiințifică indică existența unei legături între tulburările măduvei – locul „de naştere” al

majorității celulelor din sistemul nostru imunitar – şi schizofrenie. Într-unul dintre studii, un pacient care primise transplant de măduvă de la fratele său, suferind de schizofrenie, s-a îmbolnăvit la rândul său de schizofrenie la doar câteva săptămâni după transplant.[5] Un alt studiu arăta că un tânăr bărbat suferind de schizofrenie şi leucemie mieloidă acută care a primit transplant de măduvă de la un donator sănătos, s-a vindecat la rândul său şi de cancer, şi de schizofrenie.[6]

Totuşi, oricât de interesante ar fi fost aceste cercetări la vremea la care majoritatea au fost publicate, pur şi simplu nu avea sens din punct de vedere ştiinţific să spui că bolile corpului sunt legate de bolile fizice ale creierului, ba încă mai puţin că le-ar putea provoca.

*

Să facem un pas în spate pentru a ne reaminti ce am învăţat în liceu despre biologia de bază a funcţionării sistemului imunitar. Celulele albe ale corpului – armata de celule ale sistemului imunitar – patrulează neîncetat prin corp, căutând invadatori, microbi, agenţi patogeni şi toxine de mediu pe care noi nu le putem vedea sau mirosi. În răstimpul citirii acestei fraze, sistemul tău imunitar va reacţiona faţă de mii de ameninţări nevăzute la adresa stării tale optime de sănătate. Poţi lua microbi de la persoana care stă lângă tine în autobuz şi strănută. De salata organică servită la amiază se agaţă bacterii minuscule. În instalaţia de aer condiţionat de la birou cresc ciuperci. Sacii de gunoi din plastic elimină chimicale. Celulele albe au grijă să anihileze o nesfârşită panoplie de invadatori, fără încetare.

Când te tai la un deget în bucătărie, celulele albe ale sistemului imunitar dau buzna la locul accidentului ca nişte veritabile echipe de intervenţie pregătite să respingă orice bacterie care ar pofti să se infiltreze, în timp ce se îngrijesc şi de ţesutul vătămat. Câtă vreme celulele albe se adună pentru lucrările de reparaţie necesare, degetul se umflă şi se inflamează – e roşu, arde, e umflat şi doare. Deşi ceva roşu, care arde, se umflă şi doare ar putea părea problematic, toate acestea sunt de fapt semne că sistemul imunitar îşi face treaba şi şi-o face bine.

Însă inflamaţiile pot apărea şi în scenarii mai dăunătoare. Atunci când corpul tău devine supraexcitat de prea mulţi factori declanşatori din mediu, armata celulelor albe poate deveni copleşită şi poate reacţiona exagerat, atacând din greşeală propriile ţesuturi, articulaţii, organe şi nervi, conducând la boli autoimune, aşa cum sunt artrita reumatoidă, lupus, scleroza multiplă (SM) şi diabetul de tip 1.

Inflamaţia şi boala autoimună pot să apară în absolut oricare organ sau sistem al corpului. Iar celulele albe trebuie să acţioneze foarte precis. Dacă nu luptă suficient de intens, infecţiile şi agenţii patogeni se pot împrăştia până la blocarea organelor, decesul survenind în urma septicemiei. Dacă reacţionează exagerat, poate că te protejează faţă de invadatori, însă celulele albe pot lansa în tot procesul acesta şi un super-atac inflamator asupra corpului, procopsindu-te cu o boală de care nu sufereai mai înainte. (În cazul meu, când m-am îmbolnăvit, lucrurile au început de la un virus la stomac. Celulele mele albe au doborât infecţia – dar au mers un pic prea departe, zdrobind învelişurile de mielină care acoperă nervii, ceea ce a condus la apariţia sindromului Guillain-Barré.)

Despre un singur organ al corpului uman au crezut categoric oamenii de ştiinţă în ultimul secol că nu este afectat de sistemul imunitar.

Organul despre care vorbesc este creierul.

Cu alte cuvinte, dacă sistemul imunitar nu ajunge la creier şi nu-l guvernează, atunci creierul nu poate fi afectat de inflamaţii şi nu poate ajunge la starea de inflamaţie.

Când am discutat cu internistul care se ocupa de mine despre modificările cognitive care au însoţit izbucnirile afecţiunii mele fizice, am presupus împreună că aceste simptome trebuie să fie de natură pur emoţională, întrucât vreme de decenii, manualele au spus că în raza de acţiune a bolilor care atacă corpul nu se află şi creierul. Potrivit concepţiei dominante în neuroştiinţe, predată de mult în şcolile medicale, creierul beneficiază de „privilegiu imunitar". Oamenii de ştiinţă au considerat unilateral că, orice ar fi, sistemul imunitar are acces la toate organele corpului, mai puţin la creier. Inflamaţia creierului se putea produce doar prin concurenţa unui eveniment exterior – traumatism cranian ori vreo infecţie cunoscută ca ţintind în mod direct ţesutul cerebral, cum e meningita. Dincolo de aceasta, creierul pur şi simplu nu putea genera inflamaţie.

Teoria avea logică din raţiuni anatomice. În definitiv, atunci când un deget inflamat începe să se umfle – ajungând chiar la de două ori mărimea obişnuită – pielea se poate extinde (chiar dacă dureros), pentru a face loc inflamaţiei. Însă creierul, dacă se extinde, nu are unde – este prizonier în craniu. Creierul tău, împreună cu tine, nu poate supravieţui dacă se adună prea multă presiune. În cazurile extreme, atunci când există un traumatism cranian major, cum se

întâmplă în accidentele de maşină, de pildă, ţesutul cerebral poate să se umfle – iar presiunea trebuie eliberată de către chirurgi prin forarea craniului. Aşa se face că anatomiştii de odinioară aveau motive întemeiate să presupună că pur şi simplu creierul nu este un organ din sistemul imunitar[2].[7]

Dar, până în 2011, un număr tot mai mare de cercetători începuseră să pună la îndoială această dogmă. Cercetătorii din neuroştiinţe şi imunologii se întrebau: oare creierul poate fi afectat de procese inflamatorii – şi dacă da, în ce fel?

Întrebări ce nu aveau răspuns.

Ocazional, îi pomeneam agentei mele literare ceea ce numeam proiectul Flama Cerebrală. Ea juca rolul avocatului diavolului şi mă întreba: „Dar dacă nu ştim cum sau de ce creierul poate fi afectat de sistemul imunitar al organismului, cum poţi argumenta că un sistem imunitar supra-activ poate duce la boli ale creierului?”

Ca să fiu sinceră, la vremea aceea – prin 2011 şi 2012, înainte de descoperirile revoluţionare pe care le voi amănunţi în paginile ce urmează – nu puteam dovedi că

---

[2] Această credinţă de lungă durată, conform căreia creierul beneficiază de privilegiu imunitar, a avut de-a face şi cu modul în care oamenii de ştiinţă au înţeles bariera hematoencefalică, o constelaţie densă şi complexă de celule aglomerate în jurul vaselor de sânge ce duc în creier. Aceste vase sunt atât de dens strânse unele în celelalte, că împiedică particulele din sânge şi corp, inclusiv celulele imunitare, să ajungă în creier. Natura impenetrabilă a barierei hematoencefalice a reprezentat multă vreme dovada faptului că creierul se află în afara razei de acţiune a sistemului imunitar – fiind, aşadar, caracterizat de privilegiu imunitar.

tulburările corpului pot afecta creierul. Nimeni nu înțelegea exact modul în care tulburarea de natură imunitară a organismului poate să conducă la tulburări cerebrale psihiatrice sau neurodegenerative ori la declin cognitiv. Creierul era imuno-privilegiat şi cu asta, basta!

Şi, totuşi, chiar în vreme ce purtam conversația cu agenta mea, comunitatea ştiințifică era pe cale să explodeze cu răspunsuri surprinzătoare la întrebările care mă bântuiau de mai bine de cinci ani. Noi perspective ştiințifice asupra legăturii dintre sănătatea imunitară a corpului şi sănătatea creierului apăreau într-un ritm accelerat.

Şi toate aceste descoperiri aveau de-a face cu un tip de celulă care, vreme de mai bine de un secol, fusese în general ignorată în discuțiile despre sănătate. Aceste mici celule înşelătoare, numite microglii, nu au fost niciodată considerate importante în determinarea sănătății mentale şi cognitive. Apoi, în 2012, cercetări revoluționare au arătat că, în pofida a ceea ce spunea dogma ştiințifică, aceste celule microgliale sunt nemaipomenit de eficiente în protejarea, repararea şi repopularea miliardelor de neuroni şi trilioanelor de sinapse din creier ori, dimpotrivă, în vătămarea sau distrugerea acestora, devastând totul în calea lor, asemenea incendiilor de vegetație sălbatică[3]. Cercetătorii au aflat târziu că microgliile funcționează ca nişte celule albe ale creierului, guvernând asupra sănătății creierului.

Într-adevăr, putem spune că perioada cuprinsă între 2012 şi 2017 a reprezentat un punct de cotitură pentru domeniile

[3] Sinapsele sunt micile spații goale dintre neuroni ce permit semnalelor electrice şi chimice să treacă de la un neuron la altul.

neuroştiinţelor şi imunologiei, întrucât descoperirea adevăratului rol jucat de microglii în sănătatea creierului a dus la fuziunea celor două domenii.

În perioada aceasta, oamenii de ştiinţă au descoperit şi că celulele microgliale comunică în mod direct şi indirect cu celulele sistemului imunitar al corpului: atunci când corpul suferă o inflamaţie, aproape inevitabil au loc modificări la nivel de imunitate în creier. Mai mult, modificările imunitare din creier se pot manifesta ca tulburări cognitive sau neuropsihiatrice.

Aceste modificări imunitare au afectat sinapsele şi conexiunile neuronale chiar şi atunci când corpul nu prezenta niciun semn de boală fizică.

Ceea ce însemna că putem începe să înţelegem sănătatea internă a creierului în căi inimaginabile cu doar câţiva ani mai înainte. Descoperirea abilităţii microgliilor de a construi şi distruge creierul a furnizat cercetătorilor un principiu organizator complet nou pentru descifrarea sănătăţii şi patologiei creierului.

Cu toate acestea, chiar în perioada în care cercetările acestea zguduiau lumea ştiinţifică, pacienţii nu ştiau despre descoperirile oamenilor de ştiinţă sau motivele pentru care această informaţie nouă era esenţială pentru starea lor de bine.

Ca jurnalist ştiinţific, am observat adesea că rezultatele cercetătorilor au nevoie de timp pentru a ajunge la pacienţii care au cea mai mare nevoie de răspunsuri. Ca scriitoare, obiectivul meu era simplu: să relatez despre descoperirile care pot uşura suferinţa, pentru a acoperi golul dintre ceea

ce ştie ştiinţa şi ceea ce au nevoie să ştie pacienţii pentru a trăi cea mai bună şi mai sănătoasă variantă a vieţii lor.

Şi aşa am început o investigaţie jurnalistică, scufundându-mă, analizând, sintetizând şi conectând informaţiile furnizate de uluitoarele poveşti de cercetare asupra microgliilor şi rolului lor în provocarea, dar şi în reversul, bolilor cu bază cerebrală[4].

Cartea de faţă relatează naraţiunea naşterii, explorării şi speranţelor generate de una dintre poveştile cele mai de impact care au modificat paradigma medicală din istoria medicinei – povestea micilor celule microgliale în cadrul mai amplu al sănătăţii creierului. În paginile ce urmează, vom vedea cum aceste celule deţin potenţialul transformării sănătăţii umane ajutându-ne să reparăm creierul în moduri la care doar am visat până acum. Vă voi purta într-o călătorie a descoperirii, detaliind cele mai incitante promisiuni de vindecare dintre câte am relatat în cariera mea de peste treizeci de ani în jurnalismul ştiinţific.

---

[4] Ar putea să pară că nu acord suficientă atenţie în cadrul acestor pagini modului în care tiparele noastre de gândire, emoţiile, sentimentele şi obiceiurile noastre de ruminare pot afecta în timp circuitele neuronale, precum şi faptului că dezvăţarea acestor tipare negative, prin practici cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală sau antrenamentul mindfulness, poate modifica creierul, conducând la modificări sinaptice pozitive. Cititorii care au parcurs lucrările mele ştiu că am dedicat două cărţi, Childhood Disrupted şi The Last Best Cure, ultimelor cercetări din domeniul psihoimunologiei; în ele am analizat felul în care experienţele noastre de viaţă, traumele trecute, tiparele de gândire şi obiceiurile mentale afectează profund creierul, sistemul imunitar şi experienţa emoţională curentă.

Cred că şi voi, la fel ca mine, veți ajunge să înțelegeți cum şi de ce această revelație extraordinară asupra microgliilor a schimbat pentru totdeauna multe dintre presupozițiile noastre cele mai puternice şi de durată legate de conexiunea minte-corp-creier – precum şi de ce această revelație ne arată că, în mod categoric, creierul este într-adevăr un organ imunitar, guvernat de aceste celule imunitare puternice şi enigmatice. Pe parcurs, vom urmări evoluția câtorva pacienți a căror viață a fost transformată de noua înțelegere a faptului că această celulă este deopotrivă îngerul şi asasinul minții.

Şi, poate cel mai important, vom învăța despre noile abordări de pionierat ce ajută la resetarea şi redirecționarea activității microgliilor astfel încât aceste mici celule imunitare să-şi oprească atacul, permițând neuronilor şi sinapselor să se refacă şi să se vindece.

Vom pătrunde, de asemenea, în cele mai avansate laboratoare de cercetare din țară, pentru a vedea cum un mic grup de neurobiologi neînfricați şi dedicați, care au descoperit forța excepțională a microgliei, au schimbat pentru totdeauna viitorul sănătății umane.

Şi, poate, inclusiv viitorul vostru.

Capitolul 1

Neurobiolog din întâmplare

Primul lucru pe care îl vezi când intri în biroul din laboratorul lui Beth Stevens, din Boston, Massachusetts, unde aceasta lucrează ca profesor asociat de neurologie la Spitalul pentru Copii din Boston şi la Harvard, este o tablă uriaşă. În mijlocul acesteia e desenată de mână, în toate detaliile, o celulă microglială, redată cu un marker verde fosforescent. Din centrul sub formă de picătură al acesteia pornesc braţe ca nişte tentacule iscoditoare, fiecare braţ delicat indicând către o listă diferită, scrisă de mână, cu proiecte de cercetare ce au loc în momentul acesta în laboratorul lui Stevens, însoţite de termenele-limită, la fel de importante. Ingenios.

E aproape ora cinci după-amiază. Riley, fiica în vârstă de zece ani a lui Stevens, îşi termină de făcut lecţiile la biroul pentru copii aşezat nu departe de cel al mamei sale. Părul lui Riley – aceeaşi nuanţă de blond deschis ca al mamei – e prins frumos în două codiţe. Riley îşi împinge ochelarii pe nas, se îndreaptă către tabla impresionantă şi pune mâna pe un marker şi pe burete. Ochii săi albaştri – de asemenea la fel ca ai mamei sale – strălucesc a năzbâtii.

„Riley, să nu ştergi tabla!”, spune Beth. Vocea sa mimează determinarea maternă. „Dacă o ştergi, se vor întâmpla tot felul de chestii ciudate!”

Tocmai atunci intră pe uşă Rob, soţul lui Stevens, ca să o ia pe Riley după şcoală. Mă salută cordial, apoi zâmbeşte poznaş indicând ceaşca argintie de espresso de pe biroul lui Stevens. Din ceaşcă încă răsar aburi.

„Păi da, tocmai mi-am mai făcut un espresso”, spunea ea, schimbând zâmbete cu soţul ei. Pe biroul ei se mai găseşte o cană mare, pe care stau scrise cuvintele DEATH WISH COFFEE. Mă priveşte şi ridică discret din umeri. „Astea sunt

căni primite cadou din partea laboratorului. Destul de semnificativ, nu?”

Îşi sărută fiica şi soţul de la revedere înainte de a-mi face un tur al laboratorului. Stevens e elegantă şi are un aer proaspăt în rochia de culoarea măslinelor verzi şi părul blond cu onduleuri, prins cu grijă la spate cu o clamă argintie. Îmi indică să mă uit sub birou, unde văd teancuri de articole ştiinţifice, înalte de-o şchioapă. „Lecturi obligatorii!”, spunea ea râzând. Deasupra biroului, pe un panou din plută, sunt prinse fotografii ale fiicelor sale, Riley şi Zoe, împreună cu mostrele favorite de artă preşcolară. Mai e acolo şi o fotografie cu o casă pe o plajă, din Cape Cod, unde ea şi Rob merg în vacanţă de obicei. Stevens îmi arată o fotografie de care e evident ataşată, în care apare ea, îmbrăţişând o tânără femeie îmbrăcată în uniforma de absolvire. Amândouă afişează un zâmbet larg. „Este prima mea masterandă.” Mai văd alături câteva colaje cu feţele a zeci de studenţi şi colegi cu care a lucrat în ultimii douăzeci de ani. „Când sunt stresată, privesc feţele astea şi mă înveselesc”, îmi spune.

În holul biroului există un aparat de cafea, un cadou din partea ei pentru laborator. Îmi arată că aparatul „are două capete, aşa încât doi oameni îşi pot pune cafea în acelaşi timp”. (Un coleg din domeniul ştiinţelor a descris-o cândva pe Beth Stevens ca fiind un fel de „espresso cvadruplu”. O descriere foarte potrivită.)[1]

Un platou cu fursecuri îi aşteaptă pe copiii – ca Riley – care ar putea petrece câteva ore în laborator după şcoală, aşteptând ca mamele lor să termine lucrul. (Da, mare parte din echipa lui Stevens e compusă din femei.)

Printre toate microscoapele şi ecranele din laborator, zăresc un aparat pe care nu l-am mai văzut niciodată într-un laborator de biologie: un mini fierbător de bere. „Postdoctoranzii şi studenţii preferă să-şi facă propria bere”, explică Stevens râzând. „Am numit-o microgliale[5].”

Laboratorul lui Stevens e un loc plăcut şi chiar distractiv, plin de acţiune pe bază de cofeină. Azi, de pildă, 15 postdoctoranzi şi studenţi lucrează la diferite proiecte. Stevens mai conduce şi o echipă mai mică, la Board Institute, un centru de cercetare biomedicală şi genomică, dar primeşte şi foarte multe cereri de participare la conferinţe de neuroştiinţe pe tot globul, pentru a împărtăşi cu lumea descoperirile ei revoluţionare despre micile celule pe care ştiinţa aproape că le-a uitat – microgliile.

Dar nu a fost mereu aşa.

În multe sensuri, Beth Stevens a ajuns neurobiolog din întâmplare.

Studiind natura

Beth Stevens a crescut în micul oraş industrial Brockton, Massachusetts, un loc celebru pentru istoricul său de producţie a pantofilor. Tatăl ei era director de şcoală primară în centrul oraşului, iar mama preda la o altă şcoală, mai aproape de casă. Cititul şi exerciţiile de aritmetică rezolvate la masa din bucătărie erau activităţi încurajate şi

[5] Denumire amuzantă obţinută prin contragerea a două cuvinte: microglia şi ale (bere englezească). (N.red.).

susținute în casa lor. Stevens a devenit un șoricel de bibliotecă, la fel ca restul familiei sale, însă a manifestat și un fel de curiozitate mai practică.

Obișnuia să petreacă ore întregi în curtea din spatele casei, căutând sub pietroaie, urcând în copaci pentru a cerceta frunzele, recoltând seva plantelor cu unghiile și analizând insecte, încercând să înțeleagă mecanismele nevăzute ale lumii naturale.

Mai apoi, în școala gimnazială, când a venit momentul să participe la disecția de broaște la orele de biologie, pe care cei mai mulți elevi o detestă, Stevens nu a simțit nimic din ezitarea anxioasă a colegilor ei. „Nu-mi puteam imagina ceva mai interesant decât să vezi cum funcționează interiorul corpului unei broaște", îmi spune, sorbind din espresso în timp ce stăm de vorbă de o parte și de cealaltă a biroului ei. După ziua aceea, „știu că s-ar putea să sune grețos, dar de fiecare dată când găseam o veveriță sau un oposum la marginea drumului – da, animale călcate de mașină, oribil! – le înțepam încet cu un băț, încercând să văd ce au înăuntru. Îmi doream să înțeleg cum le funcționează corpul și de ce au murit".

Pentru Beth cea foarte tânără, a te uita în interiorul organismelor era cel mai important și interesant lucru din lume.

Însă în familia ei nu existau oameni de știință. Când citea despre câte un biolog care descoperise ceva nemaipomenit, era vorba, aproape invariabil, despre un bărbat. Crescând în orașul ei, avea sentimentul că era puțin ciudată – ea era altfel, cum se spune. „E clar că nu mi-ar fi trecut nicio clipă prin cap că pasiunile mele ar putea să ducă la o carieră", își amintește cu nostalgie.

Dar lucrurile au început să se schimbe la liceu, când s-a înscris la un curs de pregătire avansată în biologie. Observându-i interesul, profesorul său i-a spus poveşti despre foste eleve care ajunseseră să facă cercetare. Profesorul respectiv mai lucra şi într-un laborator medical, de unde aducea uneori diverse proiecte la clasă. „Puneam tot felul de substanţe în vasele Petri şi le ardeam, iar eu mă gândeam, Wow, poţi face o meserie din chestia asta?", povesteşte Beth.

După absolvirea liceului, în 1988, Stevens a ales să studieze biologie şi laborator medical la Northeastern University, în Boston, fiind sigură că avea să urmeze apoi şcoala medicală. Într-unul dintre semestre, a făcut voluntariat într-un laborator de spital, unde a ajutat cercetătorii la identificarea sursei unei toxinfecţii alimentare: Listeria monocytogenes, o bacterie care se găseşte în mezelurile din comerţ.

La finalizarea studiilor, a vrut să-şi găsească locuri de muncă care să o ajute să-şi construiască un CV, permiţându-i totodată să studieze pentru admiterea la Medicină. Soţul ei, Rob Graham, pe atunci iubitul său, şi-a găsit de lucru la Capitol Hill, în Washington, D.C. Stevens căuta să-şi facă experienţă de laborator, iar la periferia capitalei se găsea unul dintre cele mai mari şi mai bune laboratoare din lume: Institutul Naţional de Sănătate.

Aceasta se întâmpla în 1993. „Ne-am mutat la Washington, iar eu m-am gândit că aş putea fi chelneriţă vreo câteva luni la un restaurant Chili's de lângă Institut, până găsesc altceva", îşi aminteşte Beth. „În pauze, îmi dădeam şorţul jos şi fugeam la Institut să verific panoul cu locuri de muncă şi să-mi depun CV-ul." În timpul liber îi plăcea să citească reviste ştiinţifice şi aşa a citit despre „cazul straniu şi fascinant al unei femei care avea o infecţie parazitară în

ochi", îmi spune. „M-am gândit că mi-ar plăcea nespus să lucrez în domeniul infecțiilor." Printre zecile de cereri de angajare, a depus una şi pentru a lucra cu un laureat de premiu Nobel care studia bolile infecțioase şi HIV.

După zece luni de căutări, Stevens a primit un telefon de la laboratorul HIV. I-au oferit postul de tehnician. Avea 22 de ani şi, gândea ea, jobul viselor sale. „Dar tot atunci am mai primit un telefon – de la un om de ştiință la al cărui laborator nu depusesem cerere", adaugă ea oarecum amuzată.

La vremea aceea, neurobiologul Doug Fields punea pe picioare primul său laborator din cadrul Institutului. A sunat-o pe Stevens din senin. „Mi-a spus că-mi găsise CV-ul într-un teanc de cereri de angajare respinse la Institut." Acesta i-a explicat că studia tiparele de activare ale neuronilor şi influența acestora asupra dezvoltării creierului[6].

„O carieră în neuroştiințe pur şi simplu nu era una dintre opțiunile mele la vremea aceea", spune Stevens. În plus, pentru cineva fascinat de virusuri şi boli infecțioase, subiectul părea mult mai puțin interesant decât HIV. Aşa că a refuzat oferta lui Doug Fields.

Dar viața a luat o turnură neprevăzută. „M-am prezentat în prima zi de lucru la laboratorul HIV al laureatului Nobel, doar ca să aflu de la manager că avusese loc o înghețare a angajărilor; uitaseră să-mi spună că nu mai primisem postul", povesteşte Beth. „M-am întors acasă mai

[6] Pe atunci, Fields studia efectul de regularizare al activării neuronale asupra expresiei şi dezvoltării genetice neuronale.

demoralizată ca oricând. A doua zi mi-am pus pe mine din nou şorțul de chelneriță şi m-am întors să servesc burgeri la Chili's. După un an de căutări, avusesem doar două oferte de job." Râde. „Şi pe una dintre ele o refuzasem!"

Dar, cum rareori i-a stat în fire să abandoneze, Beth Stevens a conceput un plan trăsnit. „Eram prea mândră ca să-l sun pe Doug şi să-l întreb dacă mai era valabil postul; ştiam că mi-ar fi fost prea ruşine dacă mi-ar fi spus că nu mai era." Aşa că Beth şi Rob s-au aşezat la masa din bucătăria micului lor apartament închiriat din D.C. şi au sunat la laboratorul lui Doug. Rob a pretins că tocmai a absolvit biologia şi că-şi caută de lucru. Doug i-a pus câteva întrebări de natură tehnică lui Rob referitoare la experiența sa de laborator (inventată). Rob nota întrebările şi i le întindea peste masă lui Beth: „Ce înseamnă asta?" Beth scria rapid răspunsurile şi-i întindea foaia înapoi. La finalul convorbirii, Rob i-a spus triumfător lui Beth: „Încă mai are nevoie de laborant!"

Stevens a izbucnit în râs amintindu-şi acel mic moment de prefăcătorie.

„Am aşteptat încă două săptămâni, ca să nu bată prea tare la ochi, după care l-am sunat pe Doug ca să-l întreb dacă mai face angajări." Şi, miraculos, adaugă ea, „mi-a oferit postul pentru a doua oară. Acceptarea ofertei lui a fost una dintre cele mai bune decizii din viața mea".

Febra laboratorului

Stevens a început imediat lucrul în laboratorul lui Doug Fields. Fields i-a cerut să se concentreze pe creşterea de mielină – o substanță albă şi consistentă care înconjoară şi protejează neuronii. „Am petrecut mai multe săptămâni citind şi contactând oameni de ştiință care ştiau cum să crească mielină", spune ea. Când, într-un final, a reuşit să creeze condițiile pentru ca mielina să crească în vasele Petri: „Era atât de frumos că nu-mi puteam lua ochii de la ea. Acela a fost momentul în care am intrat în joc; am luat microbul ştiinței".

În timpul acesta, Fields încerca să identifice funcția unui tip de celulă implicată în dezvoltarea creierului, cunoscut ca celule Schwann. Celulele Schwann fac parte dintr-un grup de celule non-neurale din creier, puțin studiate, denumite celule gliale. La vremea respectivă, oamenii de ştiință erau de acord asupra faptului că celulele gliale îndeplinesc un rol mai degrabă neinteresant în creier, pur şi simplu susținând neuronii şi sinapsele.

Fields era interesat de celulele Schwann deoarece, în dezvoltarea embrionară, acestea ajută la creşterea mielinei, ceea ce ajută apoi neuronii. În 1993, neuronii dețineau incontestabil rolul de vedete ale lumii ştiințifice, deja de mai bine de un deceniu.[2] Neuronii erau responsabili de crearea a trilioane de conexiuni sinaptice, necesare individului pentru a gândi, simți, a-şi aminti, a învăța, a iubi, precum şi pentru toate intuițiile şi percepțiile noastre.

Neuronii erau considerați principalii jucători în tot ce ține de dispoziția noastră, de sănătatea mintală şi memorie. Celulele gliale erau echipa de rezerve; acestea aveau grijă de nevoile neuronilor, la fel cum anturajul unei vedete are grijă de mofturile acesteia.

Orice embrion este la început un ghem de celule stem. Apoi, pe măsură ce fătul se dezvoltă în pântec, celulele stem încep să se „diferențieze” în tipuri de celule, creând diferitele organe şi sisteme ale corpului uman. Unele dintre ele, de pildă, devin celule de cheratină, responsabile de creşterea părului şi unghiilor. Alte celule stem devin celulele care stau la baza organelor, evoluând în țesutul inimii sau ficatului, de exemplu. Altele devin celule nervoase – cum ar fi neuronii din creier.

Mica familie de celule non-neurale din creier, cunoscute drept celule gliale, include patru tipuri de celule, printre care cele denumite Schwann. Acestea au diferite origini în cadrul dezvoltării, iar cercetătorii încă investigau diferitele lor roluri în cadrul creierului. Despre celulele gliale numite oligodendrocite, la fel ca despre cele Schwann, se ştia că provin, în cadrul dezvoltării embrionului uman, din aceeaşi familie de celulele stem precum celulele nervoase; dar şi că susțin creşterea mielinei. Un al treilea tip de celule gliale, astrocitele, provin din aceeaşi familie de celule stem ca neuronii şi influențează dezvoltarea neuronilor şi a sinapselor.

Însă exista şi un al patrulea tip de celule gliale, despre care oamenii de ştiință nu erau câtuşi de puțin interesați când venea vorba de funcționarea normală a creierului: microgliile.

„Oamenii pur şi simplu nu considerau că celulele microgliale ar avea vreun rol important în ceea ce priveşte sănătatea şi dezvoltarea creierului”, îşi aminteşte Beth. Mai mult, una dintre frustrările sale legate de creşterea de mielină în laborator şi de alte experimente implicând vase Petri era aceea că vasele se contaminau adesea de celule microgliale. „Microgliile mi-au distrus experimentele”, spune Stevens,

zâmbind amuzată de această ironie. „Îmi intrau în culturi şi pe lamele când încercam să analizez alte celule. Mereu mă trezeam mârâind în barbă, «Oh, nu se poate, iar microglialele astea afurisite.»„

Şi nu era singura care dispreţuia aceste mici celule. Într-o vreme în care finanţarea pentru cercetarea celulelor creierului era într-o ascensiune la NIH, microglia era acel tip de celulă care pur şi simplu nu exista pe radarul cercetătorilor în neuroştiinţe. Iar dacă se întâmpla să auzi pe cineva vorbind despre microglie, de obicei era ca să o înjure, la fel ca Stevens.

Oamenii de ştiinţă ştiau, practic, două lucruri despre această celulă: că e foarte mică (de aici particula „micro" din nume) şi foarte plictisitoare[7]. Microglia părea să aibă o unică responsabilitate: degajarea neuronilor morţi. Şi eliminarea unor celule ce mor în mod natural, pe măsură ce avansăm

[7] Microglia a fost denumită şi descrisă pentru prima oară la începutul anilor 1900, de către Pío del Río Hortega, elev al lui Santiago Ramón y Cajal, considerat a fi fost primul cercetător în neuroştiinţe din lume. Când le-a observat întâia oară, Hortega a denumit aceste celule microglia, grupându-le împreună cu celelalte trei tipuri de celule glia. Ulterior, în decursul secolului XX, oamenii de ştiinţă au analizat mai îndeaproape microglia şi rolul acesteia în leziunile cerebrale şi în infecţiile care vizează în mod direct ţesutul cerebral, cum ar fi meningita. Margaret M. McCarthy, doctor, cercetător şi profesor de neuroştiinţe la Facultatea de Medicină a Universităţii din Maryland, se exprima astfel: „Microgliile intrau în discuţie doar în contextul leziunilor, sau în raport cu meseria lor de albinuţe, altfel fiind considerate «amorţite», adică celule inerte, ce devin active doar în momentul producerii unei răni". Nimeni nu se gândea la microglii în termeni de funcţionare sănătoasă a creierului sau de dezvoltare cerebrală normală.

în vârstă. Gunoierii umili ai creierului. Nişte roboţei având sarcina de a face curăţenie. Punct.

Totuşi, Stevens era uimită de faptul că aceşti mici îngrijitori enervanţi reprezentau un procent cu adevărat ridicat din populaţia creierului – mai mult de zece la sută din total. Însă, în ciuda numărului lor mare, puţini oameni de ştiinţă investiseră timp observându-le activitatea, aşa încât nimeni nu înţelegea cu adevărat ce făceau aceste celule minuscule. „Era o zonă foarte misterioasă în neuroştiinţe", spune ea.

Stevens a înregistrat aceasta între notiţele sale mentale şi apoi şi-a îndreptat curiozitatea în alte direcţii.

Între timp, încă plănuia să meargă la Medicină. Într-o zi, văzând-o studiind pentru testele MCAT, Fields i-a spus că va trebui să găsească pe altcineva după ce ea va începe studiile. „Mi-am dat seama că nu voiam să cedez locul altcuiva", spune ea. „Mă încânta mai mult ideea de-a examina viaţa la microscop, decât de-a examina pacienţi într-o clinică."

Mai mult, Stevens credea că munca pe care o făceau acolo avea potenţialul de-a conduce într-o bună zi la „o nouă înţelegere a evoluţiei bolilor", poate chiar la metode de-a „preveni sau trata boli". Şi-a retras cererea de înscriere la Medicină şi a devenit şefa de laborator a lui Fields. Apoi, în 1994, cu susţinerea acestuia, a început să lucreze la un doctorat în neuroştiinţe la Universitatea din Maryland, în vecinătate.

Au fost nopţi în care, după ce efectua experimente, avea grijă de laborator şi scria la teza de doctorat, Stevens, presată la maximum de lipsa timpului şi preocupată de

supravegherea proiectelor sale de laborator, îşi făcea „un pătuţ din cârpe şi halate direct pe podeaua sălii de şedinţe, aşa încât să pot verifica imediat progresul experimentelor”.

În 2003, la aproape zece ani după ce s-a alăturat laboratorului lui Fields, Stevens şi-a luat doctoratul în neuroştiinţe.

Îngrijitorul sub acoperire

În 2004, Stevens a fost invitată să-şi facă studiile post-doctorale în laboratorul altui biolog de frunte din domeniul celulelor gliale, Ben Barres, de la Stanford. Se poate spune că Barres era liderul cercetătorilor din domeniul celulelor gliale. La vremea respectivă, acesta era interesat de astrocite şi de modul în care acestea influenţează neuronii. Dar devenise şi el intrigat de aceeaşi întrebare cu privire la activitatea microgliei în creier. Interesele lui s-au aliniat de minune cu cele ale lui Beth. Dincolo de aceasta, din punct de vedere profesional, venise momentul să facă un salt – a rămâne în acelaşi loc pentru studii post-doctorale era, după cum a spus un alt cercetător, „suicid pentru carieră” – aşa că Beth şi Rob, căsătoriţi de-acum, şi-au făcut bagajele şi au traversat ţara către Palo Alto, California.

Cam pe atunci, cercetătorii au dezvoltat o nouă metodă eficientă de a investiga creierul şi a prelua imagini în mişcare la rezoluţie înaltă, mărind imagini ale celor mai mici celule la dimensiuni vizuale gigantice. Un cercetător venit în vizită la laboratorul lui Barres în acelaşi an a ţinut o prelegere în cadrul căreia a arătat un minunat set de studii

de imagistică ce ofereau o viziune mult mai bună a celulelor cerebrale decât orice văzuse Beth Stevens până atunci[8].

„Aceste studii de imagistică au arătat, pentru întâia dată, microglia în acțiune", îşi aminteşte Beth. „Deodată, puteam să vedem microglia în creier; a apărut acest instrument vizual nou care ne permitea să o vedem." Stevens se ridică de la birou, unde stăm de vorbă, şi îşi împinge scaunul către un computer pentru a-mi arăta o parte din primele imagini ale microgliei. Se apleacă spre monitor şi-mi arată cu partea cu radieră a creionului pe care-l ține în mână dansul microgliei unduitoare în creier. Imaginea îmi aminteşte de Calea Lactee – dacă stelele ar străluci în verde şi s-ar mişca deliberat în grupuri mari pe fundalul cerului negru.

„Prima oară când am văzut asta, am rămas încremenită", spune Beth. „Vedeam toate aceste celule microgliale de un verde aprins, care parcă se mişcau pur şi simplu prin creier", adaugă[9]. „Erau foarte active. Iar în clipa în care se

---

[8] Dr. Axel Nimmerjahn este cel care a susţinut prelegerea, de asemenea elev al lui Ben Barres. Nimmerjahn a fost unul dintre primii oameni de ştiinţă care a reuşit să localizeze imagistic microglia într-un creier de şoarece viu. După spusele lui Stevens, era ceva „epocal" în studiul microgliei.[3]

[9] Deşi în imagini pare că celulele însele se întrec şi se răsucesc în creier, în realitate, în termeni strict ştiinţifici, este vorba despre ceea ce specialiştii numesc „procese" microgliale, ce lasă impresia mişcării. Mai simplu explicat, celulele microgliale nu se mişcă. De fapt, microgliile se distribuie în creier aşa încât să poată monitoriza diferite secţiuni minuscule ale acestuia. Când îşi întind braţele lungi pentru a verifica neuronii, microgliile verifică doar neuronii dintr-o anumită arie, iar braţele lor fine şi alungite se întind şi se retrag foarte rapid. Similar cu

producea o vătămare în creier, ca o leziune, microglia îşi trimitea protuberanţele ca nişte braţe la locul accidentului. Mă tot gândeam, Wow, ce fac celulele astea mici? Sunt atât de dinamice! Sunt peste tot! Nicio altă celulă din creier nu poate să facă asta. Cum am putut să ignorăm atâta vreme aceste celule?

O origine comună

Între timp, tot mai mulţi oameni de ştiinţă începuseră să fie curioşi faţă de microglii.

Cercetătorii de la Facultatea de Medicină Mount Sinai din New York şi-au pus întrebarea: când apare pentru prima dată microglia în dezvoltarea embrionului? Foarte devreme, după cum s-a constatat ulterior. Microglia se dezvoltă din aceeaşi familie de celule stem din care se dezvoltă armata de celule albe ale sistemului imunitar şi celulele limfatice. Doar că, în loc să stea în sânge precum celulele albe, în cea de-a noua zi de gestaţie, microgliile călătoresc din sânge în creier – unde se stabilizează şi rămân până la sfârşitul vieţii omului.[4]

Cu alte cuvinte, microgliile şi celulele albe au o origine comună. Deşi veri primari în rândul forţelor de ordine ale sistemului imunitar, microglia locuieşte într-un organ despre care multă vreme s-a crezut că este absolut

---

felul în care neuronii transmit semnale prin sinapse, fără a se mişca ei înşişi.

intangibil de către sistemul imunitar al organismului[10]. E adevărat că celulele albe nu au acces la creier – nici nu au nevoie, întrucât zona e patrulată deja de verişoarele lor, microgliile.

Oamenii de ştiinţă înţelegeau acum că microgliile funcţionează ca nişte celule albe în cadrul creierului.

Stevens a început să privească mai atent microgliile. Micuţele celule erau absolut fascinante când le priveai de-aproape.

Sub lupa microscopului de mare rezoluţie, celulele microgliale individuale semănau cu nişte crengi elegante, având multe ramificaţii zvelte. Crengile se învârteau neîncetat în creier, explorând şi căutând fie şi cel mai mic semn de tulburare a ordinii. Când trecea prin dreptul neuronilor, microglia îşi întindea şi retrăgea micile protuberanţe, precum braţele, pipăind fiecare neuron, ca şi cum ar întreba Totul în regulă aici? Totul bine sau nu? – aşa cum ar palpa un doctor abdomenul unui pacient ori i-ar verifica reflexele lovindu-i genunchii şi coatele.

Şi încă atât de repede. „Nu văzusem niciodată o celulă să se mişte atât de deliberat", îşi aminteşte Beth. „Nu doar că

[10] Conform lui Margaret McCarthy, termenul de microglia folosit de Río Hortega a fost o denumire greşită, ţinând cont de faptul că microglia este într-adevăr o celulă imunitară, pe când celelalte celule glia au origini complet diferite, făcând parte din sistemul nervos. După cum spune McCarthy, „Microgliile nu sunt cu adevărat celule glia. Nu sunt celule nervoase, ci imunitare. Sunt o entitate terţiară – parte a sistemului imunitar".

reprezintă zece la sută dintre celulele creierului, dar patrulează neîncetat, chiar în momentul ăsta, când noi stăm de vorbă", îmi explică. „Dacă cititorii sunt tot mai interesați pe măsură ce citesc acum, microglia se mişcă şi mai repede! Misiunea lor e să supravegheze creierul. Imaginează-ți că aceste mici celule se află peste tot în creierul tău, verificând neîncetat. Cum o duce neuronul ăla? Dar sinapsa ailaltă? Circuitul ăla? Oh, la naiba, e ceva în neregulă acolo – să mergem să vedem care e problema!"

Stevens a fost fermecată de micuții dansatori. „Nu există o altă celulă în creier care să fie capabilă să se mişte, să detecteze modificări neînsemnate şi să răspundă – ceea ce pe mine deja mă fascinează. Unde mai pui că microgliile sunt construite pentru asta."

În laboratorul lui Ben Barres, Stevens lucra deja la un proiect de ultimă oră în care examina modul în care sinapsele sunt cosmetizate şi sculptate, astfel încât să formeze un creier sănătos în cadrul unei evoluții sănătoase. Mai exact, ea şi Barres încercau să înțeleagă rolul pe care o anumită moleculă imunitară cunoscută drept complement l-ar putea juca în toaletarea sinapselor în creierul aflat în dezvoltare.

La vremea respectivă, după cum ştiau oamenii de ştiință, complementul juca un rol incredibil de important în corp. Când o celulă moare într-un organ ori când există un patogen, o substanță străină ori un microorganism care nu ar trebui să se afle în corp, moleculele complement îl etichetează imediat, pentru a fi ulterior înlăturat. După care, celule imunitare – mai precis, un tip de celule albe cunoscute drept macrofage (din termenul grecesc pentru „mari mâncători") – văd eticheta, înghit celula sau patogenul şi îl înlătură.

Aceste macrofage joacă la nivelul corpului şi un rol important în inflamaţii, precum şi în boli fizice, în special cele de natură autoimună. Când se activează, pot împroşca o mulţime de chimicale inflamatorii ce pot produce vătămări semnificative. În boala autoimună, de pildă, uneori duc prea departe eforturile de distrugere a patogenilor, începând să afecteze ţesutul. Asta se vede în artrita reumatoidă, unde celulele imunitare macrofage distrug cartilagiul.[5]

Dar nu se credea că un complement ar putea juca un rol în sănătatea creierului şi dezvoltarea normală a acestuia. Potrivit teoriei prevalente în medicină, creierul nu este un organ imunitar, astfel că ar fi fost puţin probabil să existe celule imunitare asemănătoare macrofagelor la nivelul creierului. Stevens şi Barres nu erau siguri ce anume provoca dispariţia sinapselor.

Cu toate acestea, cei doi oameni de ştiinţă au propus ipoteza conform căreia, într-un mod pe care încă nu-l cunoşteau, complementul juca un rol în determinarea eliminării anumitor sinapse în cursul dezvoltării normale, în vreme ce altele rămân la locul lor.

Pe măsură ce fătul creşte în pântec, creierul aflat în dezvoltare produce mult mai multe sinapse decât sunt necesare. Sinapsele suplimentare trebuie înlăturate, astfel încât să fie atinsă întocmai conectivitatea sinaptică care permite funcţionarea complexă a minţii umane. În timpul procesului de toaletare sinaptică, unele subseturi de sinapse sunt eliminate, iar altele conservate, ba chiar întărite. La fel ca în horticultură, toaletarea e un lucru bun; creierul nu se poate dezvolta corespunzător în lipsa acesteia.

Imaginaţi-vă un copac care produce neîncetat crenguţe, ajungând atât de copleşit de creştere că nu poate susţine o

viață sănătoasă. Copacul se va răsturna sau se va usca. Acelaşi lucru e valabil în cazul pletorei de sinapse ce se formează în timpul dezvoltării embrionare.

Beth Stevens şi Ben Barres se întrebau: poate că moleculele complement etichetau şi trimiteau semnale de „mănâncă-mă" din direcția acestor sinapse suplimentare, iar sinapsele excesive erau distruse – la fel cum moleculele şi țesuturile etichetate de moleculele complement erau distruse de macrofagele sistemului imunitar? Poate că aceasta era calea prin care un creier sănătos, normal, era modelat cu succes în tipul dezvoltării?

Cei doi şi-au propus să demonstreze că lucrurile într-adevăr aşa stau – ceea ce au şi făcut. Sinapsele marcate de către complement trimiteau un semnal de tip „mănâncă-mă" şi, ce surpriză, tocmai aceste sinapse dispăreau ulterior din creier.[6] Gândiți-vă cum selectați şi etichetați e-mailurile pe care vreți să le ştergeți din căsuța poştală. Programul din spatele căsuței poştale recunoaşte etichetele, aşa că e suficientă o apăsare pe simbolul în formă de coş de gunoi şi bum!, au dispărut mesajele. Ceva similar au observat Beth Stevens şi Ben Barres că se întâmpla cu sinapsele etichetate de complement.

Influenta lor lucrare a apărut în 2007, făcând valuri în lumea ştiințifică. Dar pentru Stevens, această descoperire răspundea doar la una dintre multiplele sale întrebări. Care erau mecanismele de tip cauză şi efect active aici? Ce anume intervenea fizic în dispariția sinapselor etichetate? Era posibil ca microglia să fie implicată în acest proces care determină în chip atât de decisiv funcționarea creierului de-a lungul vieții? Să fi fost microglia vinovatul, macrofagul suprem al creierului, care răspunde la semnale de tip

„mănâncă-mă” şi se ocupă cu toaletarea circuitelor cerebrale când fătul e încă în uter?

Şi, la fel de important, gândea Stevens, această toaletare poate lua turnuri greşite?

În ceea ce o priveşte, aici s-a produs un alt salt esenţial. Beth Stevens se întreba: ce ar fi dacă acest proces nu s-ar produce doar pe parcursul dezvoltării, ci ar putea fi cumva reactivat din greşeală mai târziu, conducând la eliminarea şi distrugerea unor circuite cerebrale şi a unor sinapse dezirabile şi necesare – facilitând apariţia bolii la vârste înaintate sau chiar la maturitate? Era oare posibil ca aceste mici celule microgliale, aparent iritante şi inutile, să îndepărteze sinapse esenţiale din creierul adult? Era posibil ca o celulă imunitară – una pe care medicina a desconsiderat-o în totalitate atâta vreme – să decidă care circuit cerebral trebuie păstrat şi care trebuie înlăturat, dirijând şi calibrând neîncetat sănătatea creierului nostru?

În anii în care Beth Stevens a fost ocupată cu investigarea acestor întrebări şi în pragul descoperirii care avea să modifice programele de studii ale facultăţilor de medicină, pacienţii, la fel ca doctorii şi psihiatrii lor, nu au ştiut nimic despre aceste uimitoare evoluţii ştiinţifice în înţelegerea creierului uman.

Printre aceşti pacienţi se numără şi Katie Harrison, care în 2008 (anul în care Stevens îşi încheia studiile post-doctorale cu Ben Barres) îşi finaliza doctoratul în sociologie şi se lupta cu simptome psihiatrice devastatoare care aveau, în varii măsuri, să-i deraieze viaţa de tânără femeie, de profesionistă şi mamă.

Capitolul 2

„Trei metri într-o fântână de zece”

În ultimul său an de studii, cu puțină vreme înainte de finalizarea doctoratului în sociologie, Katie Harrison a ajuns la fundul gropii negre în care simțise în cea mai mare parte a vieții sale adulte că alunecă.

Nervii i se şubreziseră atât de tare după eforturile de a-i face pe plac coordonatorului lucrării sale de doctorat, încât Katie începuse să-şi imagineze uneori că vedea şi auzea lucruri stranii. Într-o zi, când se întorcea de la cumpărături în mica sa garsonieră, a scăpat pe jos o pungă cu mini-morcovi. Punga s-a rupt şi morcovii s-au împrăştiat pe linoleum. Privindu-i, Katie a crezut pentru un moment că vede gândaci portocalii târându-se prin toată bucătăria.

Cam în aceeaşi perioadă, o tot deranja muzica dată tare la vecinul de pe palier. Până a mers şi a bătut la uşa lui: „Hei, poți da muzica un pic mai încet?”

„Dar nu ascult muzică!”, i-a răspuns acesta.

A doua oară când i-a bătut la uşă, omul a țipat la ea: „Gata, nu mai bate la uşa mea, femeie – eşti nebună! Du-te şi te caută!”

Katie, care avea deja un diagnostic de tulburare depresivă majoră în facultate, i-a povestit cele întâmplate terapeutei sale. Aceasta i-a explicat că, atunci când nu e tratată adecvat, depresia le poate provoca pacienților halucinații vizuale şi auditive: rezultatul activării eronate a circuitelor creierului. Katie a mers şi la psihiatru, care i-a mărit doza de medicație pe care deja o lua pentru depresie. Dar a adăugat cocktailului farmacologic şi un stabilizator de dispoziție.

Halucinațiile s-au domolit curând, dar Katie se simțea la fel de copleşită de anxietate şi trăia cu un sentiment difuz de neajutorare, punctat de episoade recurente de panică.

Era anul 2008, iar ea avea 34 de ani.

Zece ani mai târziu, sunt față în față cu Katie Harrison, la o cafenea din Arlington, Virginia. Ni s-a oferit o masă în capătul restaurantului, dar când mergem să ne aşezăm, observ că fața lui Katie e albă şi rigidă.

„E totul în regulă?", o întreb.

„Nu pot sta aici", îmi spune. „N-o să rezist nici cinci minute aici." Vocile clienților, clinchetul ceştilor şi farfuriilor şi freamătul chelnerilor sunt prea mult pentru ea. „Lumea mea a devenit foarte îngustă", explică Katie. „Restaurantele nu fac parte din ea."

Ieşim înapoi afară şi ne aşezăm la o masă liniştită de pe terasa restaurantului, departe de vacarm. Vântul adie destul de rece, dar Katie mă asigură că preferă să-i fie frig decât să stea panicată.

Apoi începe să-mi povestească câte ceva despre viața sa actuală. E mamă singură, are o fată şi un băiat, dar mai are de luptat cu schimbările de dispoziție şi cu anxietatea. Îmi povesteşte despre o dimineață recentă, când s-a trezit dintr-odată imobilizată de o senzație de groază absolută.

În timp ce-mi vorbeşte, lumina strecurată prin crengile copacilor se joacă pe fața şi pe buclele părului ei auriu deschis. Însă ochii săi sunt mohorâți. Deşi scânteile de lumină ar fi trebuit să strălucească în oglinda ochilor săi, aceştia nu sclipesc, ca şi cum cineva i-ar fi umplut cu mocirlă.

Când s-a trezit în acea dimineață recentă, afară ploua intens, îmi povesteşte. Stătuse trează toată noaptea, consumată de griji față de tot felul de lucruri, până ce lumina a început să se strecoare printre jaluzele, odată cu promisiunea unei minime uşurări. Dar când a auzit ploaia, s-a simțit de îndată bolnavă; gândul la tot ce ar putea să meargă prost cât îşi duce copiii la şcoală i-a strâns stomacul ca o menghină.

Dacă sunt alunecoase drumurile?, s-a gândit. Dacă centura nu e bine pusă? Dacă nu mă grăbesc, vom întârzia! Ce vor crede profesorii? Nici măcar părul nu mi l-am pieptănat, atât sunt de obosită... la cât sunt de obosită, poate fac accident... e mai sigur să rămân acasă...

La fel ca de atâtea ori, această anxietate a cuprins-o fulgerător, ca o boală fizică.

A trebuit să-şi mobilizeze şi ultima picătură de energie psihică pentru a reuşi să o trezească pe Mindy, fiica sa de opt ani, să-i dea să mănânce fulgii de ovăz, să o îmbrace cu

haina de ploaie, să o ducă afară şi să urmărească cum se urcă în autobuzul şcolar.

Acum trebuia să-l ducă la şcoală pe Andrew, şi-a spus ea. Era „Ziua de lectură”, o zi specială în care Andrew avea să citească unu la unu împreună cu directorul şcolii. Băiatul iubea această zi. Katie putea să-l ducă la şcoală, nu-i aşa?

Această anxietate nocivă nu era nicidecum o noutate pentru ea. De cele mai multe ori, o speria combinația dintre posibilitatea pierderii şi cruzimea aleatorie a naturii. Pe când era adolescentă, intra în panică de fiecare dată când părinții săi veneau târziu acasă, crezând că au murit. Într-o zi la şcoală, la ora de îngrijire medicală, a leşinat când asistenta le-a arătat cum să sugă veninul din muşcătura de şarpe. Când i se lua sânge, vomita sau leşina. Părinților săi li s-a spus că fata suferă de „fobie la răni sângeroase”. Când a ajuns la un colegiu din Ivy League, Katie suferea deja de claustrofobie şi prefera să folosească scările şi nu liftul, spunându-le colegilor că o face „pentru mişcare”.

Acum, mamă singură, divorțată, hotărâtă să fie cea mai bună variantă a sa pentru copiii săi, încerca un nou cocktail de medicamente. Încercase şi terapia cognitiv-comportamentală; consiliere; EMDR – terapie prin desensibilizarea mişcării globilor oculari şi reprocesare – în care terapeutul îi cere clientului să-şi mute privirea în sus şi-n jos rapid în timp ce se gândeşte la experiențe dureroase din trecut, pentru a disipa reacțiile de stres asociate cu acele amintiri; dar şi terapia experienței somatice, în cadrul căreia pacienții învață să se concentreze pe senzațiile pe care le percep în corp, să se alinieze acestora şi să observe ce emoții iau naştere mai apoi. A încercat biofeedback şi acupunctură, căutând să relaxeze durerile musculare intense de la nivelul umerilor şi gâtului. „Psihiatrul meu m-a

testat chiar şi pentru deficienţă de neurotransmiţători şi vitamine şi mi-a pus pe reţetă încă vreo şase suplimente", îmi spune Katie, cu o voce seacă, aproape monotonă. Acum merge şi la un specialist în medicină integrativă, iar recent a fost diagnosticată cu Hashimoto, o boală autoimună în care sistemul imunitar atacă din greşeală tiroida. Katie face tot ce-i stă în putinţă pentru a se „auto-îngriji". Face un pic de alergare uşoară în fiecare dimineaţă, pentru a se pune „în mişcare", mănâncă o dietă paleo curată şi foloseşte materiale audio de meditaţie care o ajută să stea liniştită, să respire şi să-şi potolească mintea.

Dar, în ciuda tuturor acestor eforturi, într-o dimineaţă precum cea pe care tocmai mi-o descrisese, la patruzeci şi cinci de ani, Katie a simţit, după cum spune chiar ea, că „am la fel de mult control asupra anxietăţii mele cât are un epileptic asupra crizelor sale".

„Eram încremenită. Priveam ploaia prin geamul uşii de la intrare." Picăturile de ploaie păreau să confere întregii lumi de dincolo de pragul casei ei un lustru ireal, atomizat, impresionist. „Gândul de a ieşi pe uşă şi a păşi în lumea aceea era copleşitor", îşi reaminteşte Katie. „Nu ştiam cum aveam să-l pot duce pe Andrew la grădiniţă, să-l conduc până la clasă sau să-l iau de acolo la finalul programului." Dar a încercat să nu se oprească. A îngenuncheat pentru a-l ajuta pe Andrew să se îmbrace. Fiul ei stătea în semicercul braţelor mamei sale privindu-i intermitent figura, de parcă micuţul ar fi încercat şi el să se asigure că mama lui era în regulă. Katie l-a ademenit să iasă din pijamaua cu imprimeuri şi să-şi tragă pantalonii.

Apoi a remarcat că ploaia se înteţise. Îşi simţea grele toate celulele corpului şi creierului. Se simţea bizar, copleşită totodată de o senzaţie de inerţie zdrobitoare. Senzaţia aceea

familiară se întindea în interiorul ei ca vopseaua în apă. Ca şi cum ar fi luat un drog urât. Au început să-i tremure degetele.

„Mama nu se simte bine”, i-a spus lui Andrew, alunecând pe lângă el, cu cămaşa băiatului încă în mâini. „O să stăm acasă azi şi o să fim liniştiți, da?” I-a spus că poate să se joace pe iPad în acea dimineață – un răsfăț special – şi a mutat televizorul pe PBS.

Nu a reuşit nici să sune la şcoală cu o scuză pentru absența lui Andrew fără să cadă în explicații incoerente, însoțite de lacrimi. Oricum, ce motiv să le dea; se gândea: Bună, sufăr de depresie şi anxietate şi iau medicație şi merg la terapie, dar azi nu mă simt suficient de bine pentru a conduce?

„Mă simțeam jalnic şi îmi era aşa de ruşine”, îmi spune, amintindu-şi.

Andrew s-a jucat pe iPad, aşezat lângă mama sa, care a plâns tăcut în pat, subjugată de un val de mâhnire față de o viață pierdută în mod inexplicabil.

Şi-a amintit toate momentele în care şi-a dezamăgit copiii. Cu câteva luni mai înainte, a trăit un episod în care s-a simțit brusc copleşită de jenă în timp ce stătea la rând să o ia pe Mindy, elevă în clasa a treia, de la şcoală. Îşi aminteşte că „celelalte mame plănuiau şedințe de joacă cu copiii”. A realizat, cu forța neaşteptată a unui contracurent, că era singura de acolo care „nu ştia pe nimeni”. Viața sa, spune ea, „devenise atât de limitată; toată energia mea era canalizată spre a supraviețui, a gestiona depresia, a mă târî de la o zi la alta”.

În după-amiaza aceea, sentimentul de disconfort a escaladat rapid într-un bine-cunoscut atac de anxietate. În astfel de momente, îmi spune, „e ca şi cum ai privi prea mult timp în soare. E greu să vezi sau să gândeşti. Mintea mea e paralizată”.

„Eram vag conştientă că urmează atacul de panică, aşa că m-am dus într-o clasă goală şi am început să respir”, îşi aminteşte.

O altă mamă, observând neplăcerile prin care trecea Katie, a urmat-o. „Eram deja într-un stadiu avansat de hiperventilație, că cealaltă mamă s-a speriat şi a fugit după asistenta şcolii. A crezut că sufăr un infarct.”

În dimineața petrecută în dormitor, când nu s-a simțit în stare să-l ducă pe Andrew la grădiniță, a dormit şi s-a odihnit, după care a rugat o vecină să-i ia fata de la şcoală. A doua zi s-a simțit un pic mai bine. Mai curajoasă. L-a dus pe Andrew la grădiniță. Când a intrat cu el pe uşa clasei, ambele educatoare au venit să-i salute, cu figuri vizibil îngrijorate.

„Ne-a părut atât de rău că Andrew nu a putut fi aici ieri, pentru ziua lui specială!”, a spus una dintre ele, gravitând în jurul lor. „E totul în ordine?”

„Ce păcat că a ratat Ziua Lecturii!”, a intervenit şi asistenta educatoarei. „De ce nu a putut veni?”

Katie s-a străduit să ofere un motiv rezonabil. A simțit mânuța caldă a lui Andrew strângând-o pe a sa, în mijlocul clasei de grădiniță. De jur-împrejur, pereții erau decorați cu desenele palmelor copiilor şi picturi făcute cu degetele: fețe

zâmbitoare, soarele strălucitor, familii de personaje liniare ținându-se de mâini. Îşi simțea inima pulsându-i în vene. „Nu am putut veni ieri!”, a răspuns într-un târziu.

Sala a amuțit pentru o clipă.

„Educatoarele m-au privit ca şi cum aş fi fost cea mai jalnică mamă din lume”, spune Katie. La fel şi alte câteva mame care au auzit conversația în timp ce-şi sărutau copiii de la revedere.

Katie l-a sărutat pe Andrew pe frunte şi s-a făcut nevăzută.

Apoi, îmi spune, în timp ce conducea prin suburbiile din nordul Virginiei, o mie de gânduri îi zburau prin cap. În primul rând, ruşine. Dar şi furie. „Cum le descrii oamenilor care nu au trecut niciodată prin asta, ce simți când trăieşti într-un atac de panică permanent?”, mă întreabă. Simt efortul şi determinarea de care are Katie nevoie pentru a-şi alege cuvintele, propozițiile, punctele şi pauzele, la care să mai adauge şi câte un zâmbet ocazional, dar care să nu pară forțat.

Ştia, mi-a spus, că „dacă aş fi spus că nu am putut suna pentru că mi-am rupt încheietura mâinii, m-ar fi întrebat «Cum să te ajutăm?» Dar dacă aş fi fost onestă şi aş fi recunoscut că sufăr de depresie şi anxietate, educatoarele şi mamele ar fi decis că sunt nebună”.

Şi, mai spune Katie, „Am luat de mult decizia că prefer ca oamenii să creadă că «nu sunt o mamă bună», decât inadecvată din punct de vedere psihic. Mi-e mai simplu aşa, deoarece eu ştiu în inima mea că sunt o mamă bună – în majoritatea zilelor, adică, îmi dedic toată energia fericirii

copiilor mei –, dar în punctul ăsta deja nu mai ştiu. Dacă sunt nebună cu adevărat? Şi ceilalți află?”

Doctoratul în sociologie şi, mai târziu, diploma în asistență socială – Katie a lucrat pe post de consilier la o clinică de cardiologie – i-au oferit o perspectivă de interior asupra felului în care sunt adesea priviți pacienții cu dificultăți psihice intratabile. Katie ştia că putea fi considerată unul dintre pacienții cunoscuți în lumea medicinii psihiatrice drept „evoluție nefericită”.

În realitate, ea chiar s-a făcut mai bine. A făcut progrese în ultimul deceniu. Modeste. Sutele de ore de consiliere şi nenumăratele antidepresive şi suplimente prescrise au funcționat. A avut parte de zile şi luni bune. Într-o vreme încă s-a simțit suficient de bine încât să facă muncă voluntară la şcoală. „În zilele bune, pur şi simplu încerc să absorb totul, să rămân pasivă, să lucrez cu fiul şi fiica mea la un proiect artistic, să fac dinozauri din lut, să-i ascult pe copii râzând.”

Katie simte, în interiorul ei, că e capabilă să trăiască viața aia. „Dar nici nu ştiu ce altceva să încerc”, spune, cu un râs autoironic.

Deceniul de efort de vindecare, admite, „mi-a permis să urc trei metri într-o fântână de zece, dar nu să ies din ea. Ceea ce mă face să mă întreb, ce anume se petrece în creierul meu, din moment ce în ciuda epuizării tuturor abordărilor medicale şi de minte-corp, tot nu pot ieşi din abisul ăsta?” Îi curg lacrimi. Şi le şterge aproape furioasă înainte să i se prelingă pe obraji.

Îmi amintesc de cuvintele cu care Van Gogh îi descria fratelui său depresia: „Te simți ca şi cum ai fi legat de mâini

şi de picioare pe fundul unei fântâni adânci şi negre, întru totul neajutorat”.[1]

O frică fără nume

Pentru cei afectați de tulburări mintale, a explica profunzimea suferinței lor celor neafectați de asta a reprezentat dintotdeauna un travaliu semnificativ. Iar dificultățile pe care comunitatea medicală le-a întâmpinat în înțelegerea suferinței din perspectivă biologică cu siguranță nu au ajutat prea mult.

Cuvântul melancolie începe să apară în limba engleză încă de pe la 1303.[2] În Evul Mediu, se considera că melancolia e provocată de un exces al bilei negre, o umoare organică ce ar fi fost secretată de organele corpului. În secolul al XIX-lea, medicii victorieni au început să se refere la anxietate şi depresie prin „neurastenie”, la bărbați; „isterie”, la femei. Neurastenia era caracterizată de dureri fizice şi anxietate non-isterică. Isteria era caracterizată printr-un comportament bizar, dramatic şi tulburător. Principalul remediu, în cazul ambelor afecțiuni[11], consta în repaus,

[11] Termenul de isterie vine din termenul grecesc pentru uter: hysterika.[5] Medicii din Grecia Antică, inclusiv Hipocrate, credeau că o femeie care manifesta prea multă emoţie sau entuziasm, ori acuza neplăceri şi suferinţe feminine, suferea de „uter hoinar”. Grecii credeau că uterul se plimba la propriu prin trunchiul corpului, provocând haos şi simptome oriunde ajungea. Dacă se mişca în sus, atunci femeia resimţea un soi de lene soporifică (ceea ce am descrie drept depresie). Atunci când se mişca în jos, femeia suferea o lipsă a „vorbirii şi sensibilităţii” (ceea ce am putea

adică pacienții să evite orice tip de activitate fizică sau psihică.

Spre finalul anilor 1800, melancolia era adesea numită „febra creierului" – o perioadă de timp în care pacienții nu pot funcționa normal din pricina nervozității ori ca urmare a unui eveniment traumatic[12].

Mai apoi, acum aproximativ un secol, un psihiatru de origine elvețiană de la Johns Hopkins a formulat termenul de „depresie".[3] Cuvântul s-a impus, deşi, aşa cum spune William Styron în memoriile scrise în anii 1990, Darkness Visible, „depresie" pare să fie „un cuvânt prea slab pentru o boală atât de severă[4]... lăsând să se întrevadă prea puțin din maliționitatea intrinsecă a bolii şi împiedicând, prin insipiditatea sa, o mai generală conştientizare a oribilei intensități la care poate să ajungă această boală atunci când e scăpată de sub control".

Pe repede înainte către vremea în care Katie îşi făcea ultimii ani de studiu, anxietatea şi depresia erau de-acum considerate în mod clar tulburări de natură neurochimică – mai precis tulburări legate de serotonină şi dopamină. Antidepresivele[13], precum Prozac, Paxil, Zoloft şi Lexapro, au

---

descrie drept atac de panică). Ah, iar tratamentul pentru „uter hoinar" includea recomandarea de a face mai mult sex cu soțul.

12 În seria romanelor cu Sherlock Holmes, de Sir Arthur Conan Doyle, autorul descrie personajele suferinde de ceea ce astăzi am numi anxietate sau depresie, ca având „febra creierului". Conan Doyle nici nu bănuia, la vremea aceea, cât de straniu de profetic era acest termen.

13 Autoarea vorbeşte despre categoria SSRI de medicamente, unde SSRI vine de la Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, (inhibitor selectiv al recaptării serotoninei). (N.t.)

monopolizat atenția în psihiatrie. Tratamentul s-a învârtit în jurul identificării farmaceuticelor potrivite pentru orice deficit chimic cerebral al pacienților, creierul devenind laboratorul de experimente al psihiatrilor bine intenționați, porniți în căutarea cocktailurilor de medicamente care să dea cele mai bune rezultate. Acolo unde era nevoie, erau adăugate şi medicamente care să combată efectele secundare ale antidepresivelor şi stabilizatorilor: oboseala, creşterea în greutate, lentoarea, ceața psihică.

În 2013, Thomas Insel, directorul de atunci al National Institute of Mental Health (NIMH)[14], a anunțat o schimbare de paradigmă, însoțită de una de statut, în felul în care clinicienii trebuie să abordeze şi să trateze anxietatea, depresia şi tulburările de dispoziție. Date fiind progresele în neuroştiințe, a argumentat acesta, era limpede că tulburările sănătății mentale sunt tulburări biologice izvorâte din modificările circuitelor cerebrale şi ale structurii neuronale.[6] Conform noului statut emis de NIMH, identificarea căilor de tratare a modificărilor de circuit care stau la baza tulburărilor mentale trebuie să reprezinte acum principala țintă de tratament a clinicienilor. Cercetările au arătat în mod clar că în cadrul multor tulburări cerebrale, anumite circuite nu mai funcționează şi nu se mai conectează cum ar trebui. Unele sinapse comută offline, iar altele sunt teribil de supra-active: supra-funcționale[15].

---

[14] Institutul Naţional pentru Sănătate Mintală. (N.red.).

[15] Insel a mers atât de departe încât să afirme că NIMH se va îndepărta de categoriile psihiatrice definite în DSM – şi aşa ar trebui să facă şi psihiatrii – întrucât, după ce au analizat circuitele cerebrale, practicienii au descoperit că multe dintre aceste tulburări sunt mai similare decât crezuseră, în pofida unor etichetări psihiatrice foarte diferite.

Oricât de avansat a fost acest pas, din păcate, pe pacienți nu i-a ajutat cu mare lucru, din moment ce nimeni nu înțelegea din capul locului de ce, în tulburări precum depresia, anxietatea, tulburarea obsesiv-compulsivă sau în cea bipolară, circuitele cerebrale sunt atât de dramatic alterate.

Pacientul izolat

O întreb pe Katie ce susținere are, ca mamă, din partea familiei extinse. „Sunt alături de tine?" Zâmbeşte, dar colțurile gurii îi rămân nemişcate. „Familia mea nu consideră că a avea o problemă de natură psihică este ceva întru totul legitim", îmi explică. „Dacă vorbeşti despre a avea depresie sau anxietate, dramatizezi."

Pe de altă parte, membrii familiei lui Katie schimbă frecvent informații despre problemele lor fizice, simptome şi ultimele tratamente medicale. Fiecare suferă de câte ceva. Mama lui Katie, Genna, trecută acum de şaizeci de ani, se luptă cu două boli autoimune – boala țesutului conjunctiv, în care sistemul imunitar atacă şi inflamează țesutul conjunctiv dintre articulații; şi psoriazis, o tulburare a pielii în care sistemul imunitar atacă pielea, provocând leziuni dureroase, care provoacă mâncărimi. Iar Paul, fratele de aproape şaizeci de ani al mamei lui Katie, suferă de diabet combinat 1 şi 2.

Bunica lui Katie, Alice – mama mamei, care a decedat recent – a avut probleme de natură autoimună şi cerebrală: boala Crohn, o boală autoimună în care sistemul imunitar atacă căptuşeala intestinelor, tulburare obsesiv-compulsivă, dar şi

Alzheimer, cu care Alice a fost diagnosticată după vârsta de şaizeci de ani.

Cu prilejul întâlnirilor de familie, îmi spune Katie, rudele ei schimbă fără nicio cenzură poveşti din prima linie a eforturilor lor de a-şi controla problemele fizice autoimune – ce doctori văd, ce medicamente funcționează pentru ei. „În familia mea, boala e legitimă; e ceva ce ți se întâmplă, iar ca pacient medical, meriți empatia tuturor", îmi explică. Boala mintală, pe de altă parte, „e percepută mai mult ca o slăbiciune personală, ca incapacitatea ta de a funcționa normal. Dacă nu poți funcționa normal din punct de vedere mental, atunci asta e responsabilitatea ta." Şi, îmi mai spune, „din moment ce sunt persoana cu cele mai multe probleme cerebrale, sunt şi cea mai mare dezamăgire dintre toți".

Oricât de mult le-ar displăcea oamenilor să vorbească despre aceasta, Katie nu e singura din familia ei care suferă de anxietate şi alte probleme de natură mintală.

„Când eram mai tânără, şi mama suferea de depresie", mărturiseşte Katie. „A luat, intermitent, antidepresive, la fel ca mine. Când eram mică, tata se supăra foarte rău pentru că ea nu voia să-şi pieptene părul sau să facă un duş, ori să-mi pieptene mie părul, ajungând să spună că era ceva în neregulă cu ea. Dar noi nu am vorbit niciodată despre asta, în afară de a ne întreba unul pe celălalt, «Cum e mama azi?»."

Pete, unchiul lui Katie, are tulburare obsesiv-compulsivă (OCD), iar Carly, vara ei cu şase ani mai mică, despre care Katie spune că „îmi este ca o soră", a fost diagnosticată cu ADD şi anxietate generalizată (GAD). Carly nu trece prin

atacurile de panică sau depresia paralizantă psihic pe care le experimentează Katie, dar resimte anxietate în legătură cu aproape orice.

Dar, în ciuda numeroaselor probleme de natură mentală din familia lui Katie, oamenilor le este greu să empatizeze cu dificultățile prin care trece ea în viața de zi cu zi. „Dacă sentimentul de anxietate ar fi heliu, mama şi vară-mea ar avea voci foarte subțiri, dar eu pur şi simplu aş pluti", îmi spune. „Experiența lor e diferită, de aceea şi capacitatea de înțelegere e limitată."

Îmi povesteşte un moment de acum câțiva ani, în care era împreună cu familia. „Stăteam în jurul mesei de prânz, în Virginia, acasă la părinții mei. Unchiul meu, Paul, care este într-adevăr supraponderal, ne spunea despre diagnosticul său recent de diabet şi despre mâncărurile pe care nu mai avea de-acum voie să le mănânce. Ne-a întrebat dacă vrem să vedem dispozitivul pentru testare a zahărului din sânge pe care îl primise. L-a scos din buzunar şi s-a înțepat cu acul retractabil în deget."

Katie le-a spus că nu vrea să vadă sânge, iar ceilalți ştiau că toată viața leşinase la vederea acelor, dar i-au spus să înceteze. „Ei, gata! E caraghios, termină cu asta!" i-a spus mama ei, în vreme ce unchiul explica cum trebuie să te înțepi cu acul în deget.

„Aşa că, iată-mă, încasând ruşine şi vină pentru anxietatea mea, în timp ce unchiu-meu îşi etala mândru dispozitivul menit să-l ajute să controleze o boală ce în mare măsură poate fi prevenită", spune Katie. Râsul ei e brusc, zgomotos şi inconfortabil. „Totuşi, pentru unchiul meu nu exista sentimentul că el ar trebui să simtă o oarecare responsabilitate pentru boala lui, deşi a trăit cu o dietă

saturată de carbohidrați şi zahăr, s-a complăcut în supraponderalitate şi nu a făcut niciodată mişcare în patruzeci de ani, înainte de-a se îmbolnăvi.

„Dar problemele legate de anxietate şi depresie nu le abordăm deschis în familie. Sau ADD, TOC şi Alzheimer", continuă ea. „Cred că de asta şi Carly, vara mea, se ascunde şi nu vorbeşte niciodată despre problemele ei."

„Dar poate că nu sunt întru totul onestă", adaugă, pe un ton mai blând. „Eu şi mama suntem apropiate; ar face orice pentru mine. Părinții mei m-au ajutat – au stat cu copiii, au plătit tratamente, mi-au făcut cumpărăturile. Însă nu par să înțeleagă cât de dificilă poate fi pentru mine viața cotidiană. De asta se aşteaptă ca eu să pot face pentru mine mai mult decât pot face, ceea ce-mi creează un sentiment negativ față de mine însămi, ceva asemănător cu ratarea."

Katie îmi spune şi că părinții ei s-au ocupat bine de bunica ei, „pe cât de bine au putut, în special în ultima parte a vieții. În sensul ăsta, suntem o familie unită". Dar, când vine vorba de simptomatologia sa mintală, „trebuie să fiu atentă ce împărtăşesc despre mine. Te poate face să te simți foarte izolat".

Simt cum mi s-a pus un nod în gât – durere față de Katie şi alți pacienți ca ea. Am auzit atât de multe poveşti similare de suferință mintală şi fizică de la mulți cititori, despre lupta lor aparent imposibilă de a dobândi o viață sănătoasă şi fericită. S-a spus că noi, ca societate, am decis care suferință contează şi care nu. Iar această determinare artificială provoacă şi mai multă suferință. Mă întristează că atât comunitatea medicală, cât şi cea psihiatrică au avut atât de puține răspunsuri de oferit, atât de multă vreme.

Întind mâinile şi-i iau încet palma cu palmele mele. Îi spun că familia ei nu e foarte diferită de multe alte familii în abordarea diferențiată a sănătății psihice de cea fizică. Mai cred, îi spun, că parte din motivul pentru care oamenii văd aşa lucrurile e pentru că familia ei, la fel ca multe altele, percepe dificultățile de natură fizică ca fiind complet independente de tulburările de natură cerebrală sau de sănătate psihică care, de asemenea, îi afectează.

Iar aceasta, ne spune noua ştiință a microgliei, e complet greşit.

Capitolul 3

Activări benigne în creier

În 1998, Beth Stevens avea 37 de ani şi îşi încheia studiile postdoctorale la Stanford. Ea şi Rob şi-au strâns lucrurile şi, împreună cu copilul lor, s-au mutat înapoi în est, pentru ca Beth să-şi preia postul pe care-l deține şi azi Spitalul pentru Copii din Boston şi Facultatea de Medicină de la Harvard. Rob primise la rândul său oferta unui post în departamentul de comunicare al Boston Children's Hospital; se simțeau norocoşi să fi găsit de muncă la aceeaşi instituție.

Pe de o parte, simțea că se întoarce acasă. Pe de alta, deşi aflată la doar patruzeci de minute de curtea copilăriei din Brockton, Boston era altă lume, iar faptul că avea să conducă propriul ei laborator de la Harvard era un vis la care nici nu îndrăznise să spere.

Prima oară când a ajuns la clădirea Centrului pentru Ştiinţe ale Vieţii, de la Spitalul pentru Copii din Boston, spune, „spaţiul era uriaş, absolut nou şi complet gol. Oamenii pe care-i angajasem nu sosiseră încă. Am stat înlemnită acolo, singură, complet fascinată de faptul că spaţiul ăla era al nostru”. Totuşi, adaugă, „a trebuit să mă gândesc ce vom face cu toate astea”. Deja o împătimită a observării microgliei, ştia cu certitudine un lucru: „Voiam să aflu cu precizie cu ce se ocupă microglia în creier, într-un mod care să ne ajute să înţelegem suferinţa umană”.

Beth a angajat o singură post-doctorandă, pe Dori Schafer, pe care, în cuvintele ei, a suflat-o „de la rechinii mari de la Harvard. Am fost norocoasă să o am aici”. A mai angajat un student de-al ei şi un tehnician de laborator. „Doar ăştia patru eram şi niciun suflet în plus.”

La vremea la care a deschis laboratorul, Beth nu ştia sigur dacă microglia consumă sinapsele. Dar avea motive întemeiate să creadă aceasta. Ştia că microgliile nu stau pur şi simplu degeaba, aşteptând să moară neuronii pentru a-i elimina, ca nişte gunoieri. Microgliile supraveghează neîncetat creierul, observând chiar şi cele mai mărunte tulburări în activitatea cerebrală normală.

Stevens şi alţii observaseră deja că microgliile trec la acţiune ofensivă de îndată ce sesizează fie şi cea mai mică vătămare sau modificare la un neuron. Se îndreaptă, ca un păianjen, în direcţia neuronului respectiv, îşi întind multele lor membre ca nişte crengi şi se metamorfozează în mici mase amorfe, ca nişte amibe. La scurt timp după aceasta, sinapsele vizate dispar. Puf. Nu mai există.

Să fi fost posibil oare ca aceste celule aparent insignifiante să fi decupat şi înghiţit sinapsele respective – pentru a le mânca mai apoi?

Vedeam că microgliile sunt atât de dinamice, că braţele lor sfredelitoare atingeau sinapsele, le verificau, grăbindu-se către locul accidentelor", spune Beth. „Dar nu ştiam dacă microglia interacţionează direct cu sinapsele aflate în dezvoltare ori dacă le făceau să dispară. Nimeni nu pusese încă întrebarea asta."

Cu doar un an mai devreme, Beth arătase, împreună cu Ben Barres, la Stanford, că sinapsele etichetate de către moleculele imunitare numite complement dispar. Erau celulele microgliale capabile să citească etichetele puse de complement pe sinapse – şi să elimine apoi acele sinapse?

Dacă teoria sa era adevărată, însemna că în dezvoltarea timpurie, microgliile sunt responsabile de modelarea creierului uman. Însă Beth era încă fixată pe întrebarea pe care o formulase mai întâi la Stanford. Dacă se mai întâmplă şi altceva? „Dacă, mai târziu, în adolescenţă sau chiar la maturitate, se produce o eroare care porneşte din nou sistemul evolutiv de toaletare? Doar că, de data asta, nu mai e un lucru pozitiv."

Dacă microgliile mâncau, din greşeală, sinapse ce nu trebuiau toaletate, aceasta semăna cu felul în care anumite tipuri de celule albe – ce alimentează prima linie defensivă a sistemului nostru imunitar – se comportă în anumite tulburări ce ţin de sănătatea fizică. Amintiţi-vă că în corp, atunci când sistemul imunitar detectează o ameninţare externă – o infecţie, un agent chimic din mediu, virusuri, agenţi patogeni exteriori, traume fizice sau consum emoţional cronicizat, care inundă corpul cu agenţi

neurochimici specifici stresului – celulele albe se metamorfozează şi devin macrofage, pregătite să vâneze şi să elimine orice invadatori din exterior. Însă uneori, când sistemul imunitar intră în hiperactivitate, nu mai ştie când să se oprească din provocarea inflamaţiilor şi distrugerea celulelor – ajungând să provoace o mulţime de pagube colaterale, în afecţiuni cum e boala tiroidiană a lui Katie, boala de ţesut conjunctiv şi psoriazisul mamei, dar şi diabetul mixt 1 şi 2 al unchiului Paul. Acelaşi lucru este valabil în boli ca lupus, scleroderma, scleroza multiplă – sau boala cu care am luptat şi eu de două ori, sindromul Guillain-Barré.

E ca atunci când eşti atacat de propriile trupe: sistemul imunitar o ia razna.

Şi tocmai aceasta o intriga cel mai mult pe Beth Stevens. Dacă microgliile, despre care cercetătorii înţeleseseră de-acum că sunt asemenea unor macrofage ale creierului, alterează circuitele cerebrale, atunci poate că, la fel ca celulele albe, microgliile nu înţeleg întotdeauna corect instrucţiunile. Poate că uneori, în loc să înlăture neuroni îmbătrâniţi, microgliile înghit şi distrug din greşeală sinapse sănătoase?

„Boli precum schizofrenia, Alzheimer şi autismul sunt complet diferite sub aspect temporal, al predispoziţiei genetice sau al zonelor de creier afectate", explică Beth. „Dar oare ar fi posibil ca toate să ţină de un traseu patologic similar, în care numitorul comun este microglia care provoacă pierdere de sinapse?"

Tot mai mult, tulburările creierului, de la depresie la tulburările de învăţare, erau înţelese ca tulburări de circuit;

anumite conexiuni sinaptice nu se activează şi nu se înlănţuie cum ar trebui.

„Ce-ar fi fost dacă aceste mici celule gliale ignorate, pe care ne propuseserăm să le studiem, s-ar fi aflat de fapt în centrul acţiunii?", spune Beth. Îşi deschide braţele, cuprinsă de entuziasm, în timp ce explică. „E limpede că prea puţină sau prea multă intervenţie poate duce lucrurile în direcţii dezastruoase! Poţi avea prea multă sau insuficientă conectivitate. Şi ne putem imagina, dat fiind felul în care funcţionează creierul nostru, că atunci când conectivitatea nu e potrivită, acest dezechilibru poate sta la baza unui spectru de tulburări neuropsihiatrice şi de dezvoltare neurologică, precum şi handicap cognitiv."

Ar fi fost oare posibil ca microgliile să fie câteodată sculptorii şi gardienii creierului, îngeri ai creierului, iar alteori asasini inoportuni?

Era posibil ca oamenii de ştiinţă să fi omis să înţeleagă ceva atât de important, pentru atât de multe decenii?

Nimeni nu ştia.

Dacă Beth reuşea să demonstreze această teorie uriaşă şi complexă, acest lucru ar fi putut schimba complet percepţia noastră asupra sănătăţii creierului, de la naştere, până la moarte.

Dar pentru a-şi demonstra ipoteza, mai întâi trebuia să analizeze mai bine celulele minuscule.

În perioada în care îşi făcea studiile postdoctorale în laboratorul lui Ben Barres, echipa de la Stanford a folosit un

model al sistemului vizual al creierului – nervul optic şi retina – pentru a arăta că sinapsele marcate de complement dispar. Despre acest tip de pierdere la nivelul retinei se ştie că duce la apariția unor boli precum degenerescența maculară, glaucom şi orbire.[1] Beth a continuat să folosească sisteme vizuale, în modele animale, pentru a privi mai îndeaproape comportamentul microgliei.

A formulat ipoteza conform căreia, dacă într-adevăr microgliile înghițeau şi distrugeau sinapsele, atunci în interiorul microgliei trebuiau să se găsească resturi de sinapse. „Asta era marea întrebare", explică Beth. „Am fi găsit bucăți de sinapse în interiorul microgliei? Dori, postdoctoranda mea, a găsit o cale foarte ingenioasă de a afla dacă era aşa sau nu."

Dori Schafer, doctor, acum asistentă universitară la neurobiologie în cadrul Facultății de Medicină de la Universitatea din Massachusetts şi la Institutul de Cercetări Neuropsihiatrice Brudnik, explică experimentul – recunoscut unanim drept un studiu de referință în neuroştiințe.

Pentru a observa mai limpede interacțiunea microgliilor cu sinapsele, Dori a injectat vopsea în ochii şoarecilor[16]. Vopseaua a trecut mai apoi din neuronii nervilor oculari în

[16] Aici, şi în toate poveştile din cartea aceasta în care sunt implicate studii pe animale, să spunem în linişte „Iertare" şi „Mulţumim" şoarecilor; fără cercetarea de laborator, am şti foarte puţine despre creierul uman ori despre cum să-i ajutăm pe cei suferinzi, din moment ce ar fi cu totul lipsit de etică să deschidem creierul unei persoane umane în viaţă pentru a observa în timp real ce se întâmplă în interior.

adâncul creierului. Asta a făcut, conform spuselor lui Dori, ca sinapsele creierului „să strălucească într-un roşu fluorescent”. Microgliile, pe de altă parte, au căpătat o nuanță de verde fluorescent (culoare ce pare a fi caracteristică microgliei în cadrul experimentelor). „Asta ne-a permis să vedem clar sinapsele şi microgliile, din moment ce fiecare strălucea într-o culoare fosforescentă distinctă.”

Procesul acesta – de identificare a unei modalități de vizualizare clară a inter-jocului dintre sinapse şi microglii în creier – a durat aproape un an.

„Într-o zi, eram singură în laborator şi scanam iar şi iar microgliile şi sinapsele”, îşi aminteşte Dori. „Cred că am privit prin microscop de un milion de ori. Apoi, deodată, am văzut nişte structuri roşii – sinapsele – strălucind ca nişte mici puncte roşii fluorescente, iar aceste puncte se aflau în interiorul microgliilor de culoare verde.” Dori a fost uluită. „Singurul meu gând era – Am avut dreptate! Microglia chiar mănâncă sinapsele! Dovada era chiar acolo, sub ochii mei”, adaugă ea.

Dori nu s-a grăbit să-i spună lui Beth ce descoperise. „Voiam să fiu sigură. Am repetat experimentul de câteva ori pe parcursul acelui weekend. Iar rezultatul a fost de fiecare dată acelaşi: sinapsele se aflau în interiorul microgliilor. Microgliile pur şi simplu devorau sinapsele.”

Beth îşi aminteşte că Dori a dat buzna luni dimineață în biroul ei cu imaginile în mână. „Sunt acolo!”, i-a spus aceasta. „Sinapsele sunt cu adevărat în microglii! Le putem vedea!”

„A fost un moment de muncă în echipă extraordinar”, îşi aminteşte Beth. „Microgliile chiar erau ca nişte mici Pac-Man ai creierului – iar sinapsele ajungeau în burţile acestor Pac-Man! Descoperisem ceva absolut minunat şi inedit. Ceva crucial în ceea ce priveşte examinarea rolului pe care microgliile îl joacă în boli.”

Beth şi Dori s-au apucat de treabă. „Eram amândouă foarte motivate, dar era şi pe măsură de greu şi stresant”, îşi aminteşte Beth. Ea era însărcinată cu Zoe şi mai avea un copil mic acasă. „Şi eu, şi Dori ştiam că trebuie să livrăm ceva important. Resimţeam enorm de multă adrenalină, dar voiam totodată să fim cât se poate de riguroase şi să nu ne grăbim cu experimentele de control şi cu analiza datelor. Voiam să facem totul corect şi să publicăm rezultatele înaintea altora.”

Ştacheta era foarte sus.

Pentru Beth, următoarele săptămâni şi luni au fost asemănătoare cu perioada de la începutul carierei ca om de ştiinţă, când lucra în laboratorul lui Doug Field. În multe seri, când se uita la ceas, era aproape miezul nopţii. „Nu avea niciun sens să plec acasă”, povesteşte ea. Doar că, de data asta, ceva era diferit faţă de zilele îndepărtate în care fusese laborantă. Acum nu mai trebuia să doarmă pe un morman de haine sub masa sălii de şedinţe. Râde şi spune, „Dori mi-a dăruit o saltea gonflabilă. O ţineam sub birou, iar când se făcea târziu, pur şi simplu mă trânteam pe ea”.

Beth mai spune că soţul ei, Rob, „a ajutat la realizarea proiectului. Ştia cât de important era ce făceam. A ajutat-o pe Riley să înţeleagă că, dacă uneori nu eram acolo la ora de

culcare, era din cauză că munceam la ceva despre care noi credeam că ar putea ajuta mulți oameni.”

În 2011, Beth şi Dori au trimis spre evaluare şi publicare o lucrare cu descoperirile lor. Beth o născuse de curând pe cea de-a doua sa fiică, Zoe, aşa că acum avea doi copii mici acasă. Iar Dori era proaspăt căsătorită.

A fost un an de cumpănă. În 2012, lucrarea lor esențială a fost publicată în revista Neuron. A fost primul studiu ştiințific care demonstra că moleculele complement trimiteau microgliilor semnale de tip „mănâncă-mă” şi că microgliile tăiau şi consumau sinapsele în procesul dezvoltării acestora.[2] Lucrarea arăta, dincolo de orice dubiu, că microgliile dețin abilitatea de-a înghiți şi remodela sinapse sănătoase.

Deloc surprinzător, lumea ştiințifică a explodat la aflarea acestei veşti. Studiul publicat de ele a fost numit cea mai importantă lucrare publicată în jurnal în anul respectiv.

Totodată, cercetătorii de la Laboratorul European de Biologie Moleculară din Italia demonstrau că microglia poate fi în mod special hiperactivă în hipocamp – o regiune esențială pentru dispoziție şi memorie.[3] Înghițind şi dislocând sinapse sănătoase din hipocamp, microgliile provocau pierderi de materie cenuşie într-o zonă a creierului despre care se ştie că este foarte afectată în depresie, tulburări de anxietate, autism, tulburarea obsesiv-compulsivă şi Alzheimer. S-a constatat – prin studii de imagistică – că în cadrul acestor tulburări, hipocampul este vizibil atrofiat.

Aceste descoperiri au rezolvat mistere vechi de decenii. În multe boli de natură neurospihiatrică şi neurodegenerativă ale creierului dispar sinapse sănătoase şi neuronii mor într-un număr foarte mare. Însă nimeni nu înțelesese încă de ce.

Deodată, totul era mult mai limpede.

Cu toate că microgliile încearcă să protejeze creierul şi să-l facă sănătos şi puternic, la fel cum fac celulele albe în corp, atunci când sesizează ceva în neregulă – un flux prea mare de hormoni ai stresului, infiltrarea unui virus, substanțe chimice, alergeni sau agenți patogeni la fața locului – adesea pot merge prea departe, înlăturând toate sinapsele din zonă.

Această descoperire – care arăta că aceste mici celule enervante ce s-au aflat mereu sub nasul nostru sunt de fapt celule imunitare excepțional de active, iar uneori chiar hiperactive – a schimbat totul.

În 2015, Beth Stevens a primit „bursa de geniu" MacArthur, pentru descoperirea rolului celulelor microgliale în curățarea sinaptică din cursul dezvoltării sau în cadrul bolilor.

O celulă cu multe fețe

Până acum am discutat mai mult despre fața întunecată a microgliilor.

Dar aceste mici celule au şi o parte luminoasă. Atunci când creierul se află într-o stare de homeostază – cu alte cuvinte, atunci când microgliile nu au motive să se comporte anormal – aceste celule sunt active într-un fel complet

diferit, pozitiv. Într-un creier sănătos, microgliile secretă nutrimente pentru a stimula creşterea unor neuroni noi, sănătoşi şi pentru a crea sinapse noi, oriunde e nevoie de acestea, pentru a ajuta creierul să se refacă. Ba chiar secretă şi factori neuroprotectori implicați în repararea neuronilor afectați.[4]

De fapt, celulele microgliale pot ajuta în mod direct neuronii să se întindă şi să formeze proeminențe noi – ca şi cum ar creşte un apendice nou – care mai apoi se pot agăța de alți neuroni, sporind şi consolidând conectivitatea cerebrală.[5]

Microgliile, împreună cu alte tipuri de celule gliale, se ocupă şi de creşterea mielinei, care izolează fibrele cerebrale, ajutând la accelerarea conexiunilor sinaptice. Iar una dintre zonele cele mai active în care microgliile operează astfel de lucrări de reparație este hipocampul.

„Atunci când se află în echilibru, microgliile au foarte multe roluri benefice", subliniază Beth. „Când se află în homeostază, eliberează semnale ce varsă tot felul de proteine şi de substanțe chimice benefice, care protejează. De fapt, ele chiar încearcă să preîntâmpine pierderea de sinapse."

Însă în clipa în care microgliile sesizează o modificare sau o anomalie, oricât de mică sau de mare, încetează să mai producă substanțe neurochimice bune, protectoare, înlocuindu-le cu chimicale neuroinflamatorii ce vatămă creierul. Ceea ce poate conduce la un alt tip de daună, pe lângă pierderea sinapselor: inflamație galopantă. „Dacă ceva se modifică, microgliile pot ajunge într-o stare pro-inflamatorie şi pot începe să elibereze o mulțime de citokine, ceea ce le transformă într-unul dintre cei mai mari

generatori de substanțe chimice inflamatorii de la nivelul creierului", explică Beth.

De pildă, atunci când se produce un traumatism, „microgliile o iau razna", continuă ea. „Pot începe să emită semnale inflamatorii care inițial vor proteja creierul, însă pot deveni cu adevărat disfuncționale, producând semnale care activează alte celule gliale, cum ar fi astrocitele, care produc factori toxici ce vatămă neuronii."

Dr. Margaret McCarthy, profesoară de neuroştiințe la Facultatea de Medicină a Universității din Maryland, şi-a concentrat studiile pe activitatea microgliei în creiere mult mai tinere decât cele studiate de Beth Stevens. McCarthy a descoperit că microgliile pot fi programate de experiențe timpurii – expunere la hormoni, infecții sau inflamații – pe căi ce modifică abilitatea acestor celule de a răspunde ulterior evenimentelor, inclusiv viitoarelor traume, stresului sau infecțiilor.

Oamenii de ştiință cred acum că, odată activate microgliile în creier, genele care gestionează comportamentul pe termen lung al microgliei se pot modifica, putând fi reprogramate pentru a fi mereu într-o stare de alertă hiper-vigilentă – fiind cu atât mai predispuse la exces de eliminare a sinapselor sau comportament anormal în viitor.[6]

Odată intrate pe modul hiperactiv, microgliile nu se opresc din acțiunile de îndepărtare a conexiunilor cerebrale odată cu dispariția amenințării. Acestea pot continua să producă agenți chimici inflamatori şi să elimine sinapse chiar şi după ce factorul de stres sau patogenul au dispărut. Neuroinflamația devine un proces care se autosusține galopant. Iar acest proces galopant se poate traduce în modificări în creier, chiar şi la distanțe de ani după inițierea

procesului de inflamație. Sursa afectării comportamentului microgliilor la vârste timpurii poate să reapară ulterior ca anxietate, tulburare comportamentală, ori depresie sau schizofrenie, la adolescență, ori Alzheimer la vârsta adultă.

Beth Stevens a propus ipoteza conform căreia inițial poate fi vorba doar de un mic factor de mediu care produce o modificare în creier – o infecție, substanțe toxice din mediu, traume, abuz fizic sau emoțional, stres cronicizat. Căreia creierul îi face față. „Dar mai apoi are loc o altă modificare din direcția mediului, contribuind la o combinație de factori dezastruoasă. Şi brusc avem de-a face cu ceva mult mai grav."

În psihiatrie, medicii încă nu ştiu de ce tulburările psihice răspund atât de diferit la tratament de la o persoană la alta. Inflamația microglială galopantă, provocată de factori de mediu, experiențe de viață şi ereditate – o combinație întru totul unică pentru fiecare individ – ne-ar putea oferi o cheie pentru răspuns. Când ajung în faza de atac accelerat, microgliile elimină sinapse esențiale, de care avem nevoie pentru a procesa gânduri, a gestiona emoții complexe şi a lua decizii inspirate. Ceva ce putem resimți cu intensitate. Părți importante ale creierului, care ar trebui să poată conversa unele cu celelalte, nu pot comunica nicicum. Sinapsele se aprind eronat. Atunci avem probleme de înțelegere a lumii înconjurătoare. Poate că reacționăm exagerat la întâmplări aparent mărunte. Simțim disperare. Nu ne putem concentra. Ne purtăm prosteşte. Trecem de la stări de euforie, la devastare. Memoria poate să nu funcționeze cum ar trebui. Sau ne simțim mereu anxioşi. Sau orice combinație din cele de mai sus – e diferit de la un om la celălalt. Şi aşa ajungem să folosim o sută de nume diferite. Dizabilități de învățare, TOC, ADHD, anxietate,

depresie, tulburare bipolară, sindrom post-contuzional şi aşa mai departe.

Dar ce-ar fi să privim lumea dintr-un unghi un pic diferit? Iar în loc să ne întrebăm „De ce mă simt aşa?" sau „De ce nu mă pot stăpâni?" sau „De ce uit lucruri?", să ne întrebăm „De ce îmi elimină microglia sinapsele şi mă face să mă simt aşa şi ce aş putea să fac diferit, astfel încât acest proces să înceteze?"

Beth Stevens şi-a asumat misiunea de a descoperi ce anume determină microgliile să înceapă să consume sinapse şi să elimine substanțe inflamatorii. Dacă ar fi reuşit să depisteze cascada biologică care transformă microgliile benefice în microglii vătămătoare, atunci ar fi înțeles şi cum să inverseze procesul.

Dar mai întâi, de dragul preciziei ştiinţifice, Stevens voia să testeze ipoteza conform căreia microgliile provoacă pierderi de sinapse într-o gamă variată de boli cerebrale specifice. Una era să demonstrezi, în termeni generali, că microgliile erau capabile să consume sinapsele, dar cu totul altceva să demonstrezi că acestea erau responsabile de modificări cerebrale care duc la boli specifice, cum ar fi Alzheimer, schizofrenie sau autism.

În 2016, cu ajutorul unei finanțări generoase, Stevens şi echipa ei au colaborat cu laboratorul lui Ben Barres de la Stanford, arătând că, atunci când sunt super flămânde, microgliile contribuie la pierderile timpurii de sinapse în cazurile de Alzheimer la animale.[7] În Alzheimer, un număr anormal de mare de molecule complement marchează prea multe sinapse cerebrale, cauzând comportamentul

distructiv al microgliei, adică pierderea unor circuite cerebrale altfel funcționale.[8]

Și, după cum s-a văzut ulterior, pierderea de sinapse din Alzheimer începea remarcabil de timpuriu în evoluția bolii. Stevens și colaboratorii ei au demonstrat că microgliile distrug sinapse sănătoase în creier, inclusiv în hipocamp, cu mult înainte de formarea plăcilor amiloide și de producerea neuroinflamării.

Această revelație – că pierderea aberantă de sinapse apare cu mult înainte de apariția altor simptome de Alzheimer semnificative – a făcut-o pe Beth să ia în calcul alte două posibilități.

Mai întâi, dacă modificările sinaptice apăreau atât de devreme în cadrul bolii, era oare posibil ca microgliile să fi înghițit și distrus sinapse mai puțin active – adică circuite neuronale cu activitate mai puțin ideală? Cu alte cuvinte, microgliile eliminau respectivele circuite pentru simplul motiv că acestea se activau mai puțin?

Beth a formulat ipoteza conform căreia în schizofrenie și alte boli neuropsihiatrice, cosmetizarea neuronală ar putea să se producă cu ani înainte de apariția simptomelor. Sinapsele respective ar putea fi etichetate din multe motive: substanțe chimice specifice stresului, agenți patogeni, invadatori externi – or o simplă lipsă a activității.

Așa că Beth și-a îndreptat atenția către bolile psihiatrice. Și-a propus să testeze ideea potrivit căreia microgliile îndepărtau sinapse în regiunea cortexului prefrontal în perioade critice ale dezvoltării, cum ar fi adolescența. În consonanță cu munca altor cercetători[9], care au constatat că la persoanele cu schizofrenie numărul de conexiuni

neuronale din cortexul prefrontal era mai mic decât la persoanele neafectate[17].

Totuşi, nu existau modele animale potrivite pentru testarea acestei idei.

În 2016, geneticianul Steven McCarroll, coleg cu Beth, a descoperit că niveluri ridicate ale complementului erau asociate cu risc semnificativ mai mare de toaletare nejustificată şi schizofrenie.[10] Descoperirea a condus la o colaborare între Stevens, McCarroll şi încă un coleg, dr. Michael Carroll, imunolog la Harvard, în scopul de a pune cap la cap datele descoperirii genetice cu datele despre mecanismul toaletării sinapselor, pe care Stevens îl investigase la şoareci.

Şi în acest caz erau vinovate microgliile cele mâncătoare de sinapse etichetate de complement? Părea destul de plauzibil. „Imaginează-ți dacă puteam demonstra asta în cadrul bolilor neuropsihiatrice; această pierdere timpurie de sinapse, şi am putea şti când are loc debutul pierderii!", spune Beth, cu vocea plină de optimism.

Apoi continuă: „Am putea privi în creierul unui adolescent de altfel aparent sănătos şi am observa că pierde prea multe sinapse la zece sau doisprezece ani, dar l-am ajuta înainte de apariția simptomelor psihiatrice", poate chiar prevenind cu totul instalarea bolii.

---

[17] Teoria, cunoscută ca ipoteza toaletării, postulează, că în schizofrenie şi tulburările asociate acesteia, cum ar fi tulburarea bipolară, simptomele rezultă în urma unei toaletări excesive a sinapselor în perioadele vulnerabile din procesul dezvoltării creierului, cum sunt adolescenţa şi începutul maturităţii.

„Sau”, adaugă, „să luăm Alzheimerul. Tu nu ai vrea să ştii dacă pierzi sinapse cu douăzeci de ani înainte de apariția simptomelor?”

„Într-adevăr”, răspund, „aş vrea.”

„Şi eu aş vrea să ştiu dacă pierd sinapse ca să pot face paşii care ar fi necesari pentru a împiedica dispariția sinapselor!” spunea ea entuziasmată. „Ce-ar fi dacă am putea descoperi aceste stagii foarte timpurii ale pierderii sinapselor – ştii, genul de momente când uităm unde am lăsat cheile, cu mult înainte de-a uita cine este mama?”

M-am gândit la pacienți precum Katie, care deja suferea de tulburări psihiatrice şi a cărei bunică, Alice, se luptase cu Alzheimerul.

În 2018, Beth a fost numită Cercetător al Institutului Medical Howard Hughes, una dintre cele mai prestigioase distincții în lumea ştiinței, primind şi fonduri de 20 de milioane de dolari, pentru a continua investigațiile şi a descoperi mai multe despre posibila contribuție a microgliilor la un spectru de afecțiuni ce distrug vieți, precum şi despre eventuale căi de contracarare a acestora.

În spatele biroului lui Beth se găseşte un raft, iar pe raft, printre fotografii, căni de cafea şi premii, există un set de patru pahare de bere lucrate manual de echipa ei pentru ea – pentru a savura cum trebuie berea „microglială” preparată chiar acolo, în laborator. Pe fiecare dintre pahare sunt gravate, cu caractere elegante, următoarele cuvinte: Microglială: A se consuma cu măsură.

Iar aceasta e marea întrebare: pot oamenii de ştiinţă şi clinicienii să găsească căi prin care să se asigure că microgliile înghit doar sinapse şi circuite de care creierul nu are nevoie, iar noi să păstrăm toate sinapsele de care avem nevoie pentru a fi sănătoşi şi fericiți de-a lungul multelor anotimpuri ce compun o viață?

Capitolul 4

Celule microgliale pretutindeni

Lila Shen, prietena mea care într-o dimineață şi-a lăsat din greşeală bebeluşul la grădinița băiatului mai mare, şi cu mine ne întâlnim să ne plimbăm şi să stăm de vorbă într-un parc local. Lila are puțin peste cincizeci de ani, părul negru străbătut de o singură şuviță lungă, elegantă, de păr argintiu, coborând dinspre tâmpla stângă pe umăr. După un deceniu de boala Crohn, ADD şi tulburare obsesiv-compulsivă, Lila încă încearcă să-şi găsească un statu-quo rezonabil. Ritmul vieții sale este brusc întrerupt uneori de spitalizări, iar câteodată se simte atât de împrăştiată şi uitucă, încât „devine de-a dreptul înfricoşător".

„Aşa mă descurc", îmi spune, în timp ce pe lângă noi trece un grup de alergători – ceva ce nici ea, nici eu, nu putem face din cauza limitărilor impuse de tulburările autoimune cu care ne luptăm – „dar ce se va întâmpla cu mine dacă ajung şi mai uitucă de-atât în următorii zece ani?" Se gândeşte cu îngrijorare în fiecare zi la asta, de fiecare dată când nu-şi aminteşte câte ceva important.

Totuşi, nu aceasta e cea mai urgentă grijă a Lilei. Cel mai mult o îngrijorează în momentul acesta faptul că, după cum spune ea, „toate problemele mele şi-au pus amprenta asupra băieţilor mei”. Se teme că problemele sale cronice de sănătate le-au răpit acestora copilăria şi le-au erodat starea de bine.

Jason, băiatul mai mic al Lilei, are acum unsprezece ani. Încă de când era bebeluş, şi-a văzut mereu mama internată cu zilele în spital din pricina bolii intestinale inflamatorii. De multe ori uită de evenimentele din calendar şi ratează antrenamentele băiatului ori întârzie cu diverse documente pentru şcoală. Se rătăceşte adesea când conduce. Şi, spune ea, „mă obsedează lucrurile mărunte, cum ar fi să spăl de mai multe ori suprafeţele sau mâinile”. Lila nu mănâncă la restaurant deoarece „un episod de toxiinfecţie alimentară mă poate costa câteva săptămâni de viaţă. Copiii au crescut într-o casă plină de griji”.

Jason era mult mai mic decât fratele mai mare, Liam, când problemele de sănătate ale mamei lor au devenit pentru prima oară foarte presante, astfel că Lila crede că băiatul a fost mult mai afectat de trauma medicală a mamei lui, neînţelegând de ce uneori ea nu era disponibilă să facă lucruri cu el.

Iar acum, mama lui a început să observe că Jason arată semne că ar suferi de anxietate. Cu doar câteva luni mai înainte, în timp ce participa la tabăra anuală de la malul mării, unde tinerii stau cu corturile, înoată şi navighează, consilierul taberei, care îl cunoaşte bine pe Jason, a luat-o deoparte pe Lila şi a întrebat-o dacă e totul în regulă. „Mi-a spus că Jason refuza să intre în apă, temându-se că ar putea exista păduchi de apă sau ar putea fi ciupit de un crab.” Într-un sens, spune Lila, nu s-a mirat – Chesapeake

Bay e plin de vietăți. Dar păduchii de apă sunt extrem de rari, iar crabii o iau la goană imediat cum te simt pe aproape. „Până atunci, nu avusese niciodată probleme în tabără!”, spune Lila. „De obicei îi place la nebunie să se joace în valuri. Doar a crescut pe malurile din Chesapeake Bay!”

Apoi, după ce a reînceput şcoala, Jason a manifestat şi alte semne ale anxietății nocive. Într-o zi, s-a întors de la şcoală şi a spus că voia să rămână acasă a doua zi. Lila ştia că urmau să facă prezentări ale vieților marilor scriitori. „El a făcut o prezentare pentru Lois Lowry, care a scris The Giver, iar lucrarea era foarte bine gândită”, spune Lila. „A repetat în fața tatălui lui şi a mea de multe ori. Era grozav!”

Lila a sunat la şcoala primară şi a întrebat-o pe învățătoare dacă îl poate ajuta pe Jason cu problemele de anxietate, iar ea şi soțul său l-au învățat pe băiat tehnici de respirație profundă. După care l-au trimis la şcoală.

Au fost sunați apoi de asistenta şcolii, să-i anunțe că Jason era la ea în cabinet. Îşi începuse prezentarea, dar pe la jumătate era atât de tensionat, că nu mai reuşea să formuleze cuvintele. Ochii i s-au umplut de lacrimi. Învățătoarea l-a scos din clasă pentru a vorbi cu el între patru ochi, iar Jason i-a spus: „Nu mă simt bine, mă doare stomacul; trebuie să plec acasă!”

Lila l-a dus pe Jason la un terapeut, care le-a spus că băiatul suferă de anxietate. E foarte îngrijorată. „Îmi recunosc propriile probleme şi, desigur, mă îngrijorează când văd că fiul meu înfruntă aceleaşi probleme la o vârstă atât de fragedă.” Lila înțelege şi ideea „copiii anxioşi se trag din părinți anxioşi. Ar trebui să fiu oarbă ca să nu văd că, fiind expus la dificultățile mele de sănătate psihică, viziunea

lui Jason asupra lumii în care trăieşte a devenit încărcată de anxietate”.

Ceea ce o face să se gândească la o întrebare şi mai importantă, îmi mai spune. „Dacă mare parte din ceea ce se întâmplă cu el se trage din îngrijorarea lui față de mine, atunci cum pot şti ce este efect psihologic al acestei îngrijorări şi care sunt modificările care pot avea loc în creierul său?”

În multe sensuri, simte că ea este problema lui Jason. Dacă viața lui de acasă ar fi mai puțin tensionată, cu alte cuvinte, dacă ea nu s-ar confrunta cu atât de multe probleme de natură psihică şi cognitivă şi nu ar fi atât de afectată de anxietate mereu, nu ar fi şi el mai puțin anxios? „Dacă voi găsi soluții mai bune pentru a mă trata astfel încât să nu mai fiu atât de împrăştiată, uitucă şi tot timpul îngrijorată, nu l-ar ajuta oare şi pe Jason să fie mai liniştit?”, se întreabă ea. „Sau, în anumite sensuri, faptul că a crescut în ambianța de incertitudine a bolii mele, i-a modificat şi lui funcționarea creierului?”

Lila e deopotrivă îngrijorată şi curioasă. Iar întrebarea ei e una capitală – una la care, se pare, se gândeşte şi Katie Harrison. La câteva săptămâni după plimbarea cu Lila, port aceeaşi conversație cu Katie, pe Skype. Ca mamă singură, Katie este îngrijorată în special față de efectele pe care depresia şi tulburarea de atac de panică de care suferă le-ar putea avea asupra copiilor săi, Mindy şi Andrew.

„Mă tem că frica şi anxietatea mea le-au sporit fricile şi anxietățile lor”, îmi spune Katie. „Ori că ar putea cumva gândi că faptul că eu nu sunt bine e din vina lor – că ar

putea crede că ceva ce au făcut ei – că sunt prea agitați sau gălăgioşi – m-a îmbolnăvit pe mine."

Cum putem distinge, când analizăm tulburările psihiatrice şi cognitive, ce e factor de mediu şi ce e biologic – care sunt, de pildă, sursele de stres versus microgliile supra-active care încep să altereze sinapse în creierul aflat în dezvoltare? Iar după ce am înțeles care este relația dintre stresul cronic de acasă şi modificările cerebrale, cum folosim informația pentru a ajuta familii precum cele ale Lilei şi a lui Katie?

Microglia traumatizată

Decenii de cercetare ne-au arătat că creierul are un grad foarte ridicat de plasticitate şi se modifică constant, într-un dans interactiv cu mediul. Aşa cum explica Beth Stevens, activitatea microgliei la nivel biologic poate fi afectată de o multitudine de factori din viața de zi cu zi.

Unul dintre aceşti factori este stresul cronic sau trauma emoțională. Atunci când sunt confruntați cu stres cronic imprevizibil şi răspunsul lor la stres este mereu în alertă, sistemul imun al copiilor produce cantități mari de substanțe chimice inflamatorii – iar acest cocktail toxic creează modificări profunde ale funcționării sistemului imun.[1]

Când substanțe chimice inflamatorii cu rol de combatere a stresului inundă corpul şi creierul aflate în dezvoltare ale copilului, sunt afectate şi genele ce supraveghează răspunsul la stres. Iar aceasta poate bloca răspunsul la stres pe nivel ridicat – fără intervenție adecvată, răspunsul

la stres rămâne blocat în modul „luptă-sau-fugi”.[2] De fapt, cercetătorii de la Yale au descoperit recent că, în cazul copiilor care au suferit adversitate cronică, sunt înregistrate modificări ale genelor care supraveghează răspunsul la stres în toți cei 23 de cromozomi.[3] Acest răspuns hiperactiv la stres duce la rândul său la o producție sporită de substanțe chimice inflamatorii.

Acesta este motivul pentru care copiii ce cresc în medii cu stres imprevizibil cronic sunt mult mai predispuşi statistic să dezvolte boli fizice la vârsta adultă, inclusiv boli de natură autoimună, boli de inimă şi cancer.[4] Ştim, de asemenea, că în cazul copiilor expuşi la niveluri ridicate de stres în copilărie, apariția depresiei sau a altor tulburări psihice la vârsta adultă este de trei ori mai probabilă.[5]

Copiii care au suportat stres cronic prezintă modificări semnificative şi în arhitectura creierului. Cercetările de imagistică cerebrală pe adulți care au fost expuşi la multiple tipuri de stres în copilărie (situație denumită adesea experiență adversă în copilărie, sau EAC), printre care stresul de-a creşte alături de un părinte cu probleme medicale cronice sau o tulburare psihică, au arătat că hipocampul acestora este adesea mai mic şi uşor atrofiat, în comparație cu cel al persoanelor care nu au avut o experiență de tip advers în copilărie.[6]

La adolescenții cu depresie persistentă, hipocampul dă semne de micşorare încă din anii adolescenței. Aceasta înseamnă că neuronii din hipocamp mor. Hipocampul este regiunea cerebrală responsabilă cu răspunsul emoțional şi cu adaptarea la lumea din jurul nostru, în funcție de amintirile, interpretările şi percepțiile noastre. În multe sensuri, hipocampul, împreună cu alte regiuni, este sediul sentimentului de sine şi al înțelegerii locului nostru în lume.

Când circuitele hipocampului sunt modificate exagerat, vor fi modificate tot felul de comportamente, nu doar procesarea amintirilor şi emoțiilor.[7]

Similar, în scanările cerebrale ale copiilor şi adolescenților care au experimentat stres cronic, apar mai puține conexiuni neuronale între hipocamp, amigdală (zona din creier care ne anunță când apar pericole în mediu), cortexul prefrontal (unde sunt luate deciziile cu privire la răspunsurile adecvate față de mediu) şi rețeaua de mod implicit (o zonă a creierului care ajută la interconectivitatea celorlalte regiuni şi care este corelată şi cu sentimentul sinelui).

Înseamnă că un copil ca Jason prezintă modificări ale conexiunilor sinaptice în regiuni ale creierului care ar trebui să-l anunțe dacă se poate simți în siguranță sau nu într-o situație dată, dar care nu o fac, deoarece unele circuite pur şi simplu nu mai funcționează aşa cum ar trebui.[8]

Prin urmare, deşi un factor de stres poate fi de natură emoțională sau situațională, acesta poate duce deopotrivă la modificări în arhitectura creierului şi la un răspuns imunitar intensificat, atât în corp, cât şi în creier.

Ştim şi că răspunsul imunitar exagerat este corelat în mod direct cu o probabilitate sporită de dezvoltare a tulburărilor cerebrale. În anii în care Beth Stevens îşi crea laboratorul de la Harvard, studiile de imunopsihiatrie începeau să identifice o legătură clară între persoanele cu niveluri ridicate de biomarkeri inflamatorii în corp şi persoanele cu tulburări cu bază cerebrală, printre care depresia, tulburările de învățare, autismul, Alzheimer, tulburarea obsesiv-compulsivă şi alte tulburări de dispoziție.

Pacienți precum Katie, care suferă de tulburare depresivă severă, prezintă adesea niveluri mult mai ridicate ale citokinelor pro-inflamatorii cunoscute ca interleukina 6 şi proteina C-reactivă – cu 31% mai ridicate decât persoanele fără simptome depresive.[9] De multe ori, nivelurile ridicate de substanțe chimice inflamatorii din corp apar cu ani înainte de dezvoltarea simptomelor psihiatrice. De pildă, femeile care în 2008 prezentau nivel ridicat de proteină C-reactivă, aveau de trei ori mai multe şanse să dezvolte depresie până în 2012, comparativ cu femeile cu biomarkerii inflamatori scăzuți.[10] Iar copiii care la vârsta de zece ani (cu doar un an mai mici decât Jason, fiul Lilei) prezentau niveluri ridicate de interleukină 6 şi proteină C-reactivă, prezentau şi o probabilitate semnificativ mai mare de a dezvolta depresie până la vârsta de 18 ani.[11]

În 2015, cercetătorii au descoperit niveluri ridicate din citokina cunoscută ca factor de necroză tumorală, sau FNT, în hipocampul pacienților suferind de tulburare depresivă severă – iar aceşti pacienți prezentau o probabilitate mai ridicată de a suferi şi de dureri cronice.[12]

La pacienții cu tulburare bipolară, nivelul biomarkerilor inflamatorii a crescut vertiginos în perioadele în care simptomele depresive s-au accentuat, scăzând când pacienții intrau în remisiune.[13] Neuropsihiatrii au descoperit şi asocieri între biomarkerii inflamatorii fizici şi tulburarea de anxietate generalizată (la pacienți precum Carly, vărul lui Katie), precum şi cu depresia (în cazul lui Katie).[14] Cu cât e mai mare nivelul biomarkerilor inflamatorii, cu atât mai prezente tind să fie simptomele psihiatrice în cazul unui pacient. Aşa se întâmplă şi în schizofrenie.[15] Mai mult, s-a observat că acest lucru e adevărat chiar şi atunci când nu există semne de boală fizică sau inflamație.[16]

Cu adevărat uimitoare a fost descoperirea din 2017 a cercetătorilor de la Johns Hopkins School of Medicine, care au demonstrat că puteau anticipa tentativele de suicid pe baza markerilor inflamatori fizici.[17] Simpla activare a răspunsului imunitar inflamator al unei persoane – ca şi cum aceasta ar încerca să lupte cu o infecție virală – poate declanşa sentimente profunde de disperare şi chiar gânduri suicidare[18].[18]

Aşadar, iată ce ştim cu certitudine: când anumiți declanşatori, inclusiv stresul cronic, infecțiile sau expunerea la substanțe chimice toxice, stimulează în mod sistematic răspunsul inflamator imun al corpului, aceasta poate duce la o pierdere a conectivității sinaptice şi la inflamarea creierului, care se poate traduce în tulburări psihiatrice, de dezvoltare sau cognitive.

Ceea ce ne duce, desigur, către o nouă şarjă de întrebări: care este mai exact relația dintre nivelul ridicat al biomarkerilor imunitari inflamatori, activarea microglială, neuroinflamație şi boala psihiatrică?

Răspunsurile s-au dovedit a fi uluitoare.

Conexiunea microglială

În 2017, cercetătorii au publicat rapoarte în care arătau că, după numai cinci săptămâni de stres cronic imprevizibil (genul de stres pe care îl poate resimți un copil ca Jason

[18] Niveluri crescute de markeri imunitari inflamatori apar şi în cazul persoanelor cu autism.[19]

atunci când nu ştie de la o zi la alta cum se va simți mama lui), microgliile din hipocampul şoarecilor începeau să dea semne de disfuncționalitate. Nu după mult timp începeau să apară şi simptome semnificative de depresie. Acest proces ar dura mult mai mult la oameni, bineînțeles, pentru că durata noastră de viață e mult mai îndelungată decât cea a şoarecilor.[20] Oricum, aceste dovezi sugerează că aceleaşi modificări pot să apară în creier în decursul anilor sau al deceniilor, la oamenii care suferă de stres cronic imprevizibil.

Într-adevăr, oamenii de ştiință cred acum că traseele moleculare către depresie sunt legate de neuroinflamația asociată microgliei.[21] Iar perioadele de anxietate agravată şi simptome depresive sunt corelate cu o mai mare disfuncționalitate a microgliei din creier.[22] În cadrul unui studiu recent din JAMA Psychiatry, cercetătorii afirmau că pacienții cu episoade depresive majore prezentau niveluri semnificativ mai mari ale activității microgliale.[23] Iar pacienții cu tulburare obsesiv-compulsivă, precum Lila, prezintă neuroinflamație activată de microglii cu neurocircuite asociate tulburării obsesiv-compulsive.[24]

O descoperire similară a fost publicată în 2017, când colaboratorul lui Beth Stevens care se ocupă de cercetarea schizofreniei, Michael Carroll, arăta că la persoanele cu boala autoimună lupus, microglia „devenea reactivă, înghițind material neuronal şi sinaptic", provocând „pierderi sinaptice dependente de microglia", manifestate în simptome psihiatrice cum ar fi tulburările de dispoziție.[25] În lupus, microglia poate deveni excesiv de activă în eliminarea sinapselor, generând simptome psihiatrice.

Deodată, informațiile neînțelese furnizate de cincisprezece ani de cercetări, care au arătat în mod repetat că pacienții

cu lupus prezintă 75% mai multe şanse să sufere de depresie, anxietate, dificultăți cognitive, iar în unele cazuri chiar psihoză, aveau sens din punct de vedere ştiințific.

Similar, pacienții cu SM care acuză probleme cognitive şi de memorie prezintă şi infiltrări masive ale microgliilor – ce par să provoace distrugeri – în leziunile materiei lor cenuşii.[26]

În acelaşi timp, motivul pentru care pacienți cu boala Crohn, precum Lila, au prezentat de multă vreme un răspuns mai lent la sarcini cognitive cum ar fi rezolvarea unor probleme simple de matematică în perioadele în care simptomele bolii sunt acute (în comparație cu persoanele care nu suferă de boala Crohn), e faptul că în timpul accentuării simptomelor, pacienții cu Crohn prezintă niveluri mult mai mari de activare a microgliei în creier (în comparație cu perioadele în care boala e în remisiune).[27] Sistemul imunitar hiperactiv al corpului pare să alerteze cumva microglia, care devine la rându-i hiperactivă – la fel ca şi celulele albe din partea de jos a corpului.[28]

Scanările de tip PET ale bărbaților cu autism au arătat o abundență a microgliei active, în mod special în cerebel – o regiune asociată cu procesarea informațiilor senzoriale, cu mişcarea şi învățarea.[29] La persoanele cu autism, microgliile sunt active mai mult timp şi sunt mai numeroase, provocând mai multă inflamație.[30]

Microglia susține, de asemenea, progresia bolii la pacienții cu Parkinson[31], însă cercetătorii au descoperit că şi în boala provocată de virusul West Nile microgliile înghit sinapse într-un ritm alarmant, fiind probabil responsabile cu pierderea cronică a memoriei pe care o raportează mai mult de jumătate din cei care iau virusul.[32] Aşa explică de ce, în cazul meu, am suferit un asemenea declin al dispoziției şi

probleme de memorie după ce am dezvoltat sindromul Guillain-Barré.

Toate acestea pot părea copleşitoare. E un pic înfricoşător să ne gândim că avem un creier atât de sensibil la stimuli.

Însă există totodată cel puțin la fel de multe veşti bune, dacă nu chiar grozave, din direcția ştiinței.

O viziune revoluționară asupra stării de bine umane

Înainte de orice, noile date despre modalitatea în care microglia poate răspunde la factorii declanşatori ai stresului şi poate provoca un răspuns imunitar în creier ne ajută să înțelegem şi mai bine cum stresul şi trauma modifică creierul şi, prin urmare, dispoziția şi comportamentul.

Stresul cronic este pur şi simplu încă un factor de mediu care poate deregla microglia, provocând-o să sculpteze excesiv sinapsele şi ducând la pierderea unor conexiuni neuronale esențiale. Stresul pe care l-ar putea resimți copiii Lilei şi ai lui Katie confruntați cu simptomele cronice şi limitările mamelor lor, în combinație cu moştenirile genetice ale familiilor respective şi alți factori de stres din mediu, ar putea provoca microglia să curețe sinapse în regiuni ale creierului aflat în dezvoltare, ce în timp ar putea (dar să subliniem că vorbim de cazurile în care nu se intervine în niciun fel) să ducă la perceperea lumii ca un loc întunecat şi înfricoşător.

Cu toate acestea, după cum le-am spus amândurora în următoarele noastre discuții, cercetările nu afirmă nicicum că aceste modificări sunt ireversibile. După cum ştim, plasticitatea creierului este enormă, remarcabilă şi splendidă, inclusiv la vârsta adultă. Şi cu atât mai mult în copilărie.

Asta înseamnă că eforturile lor impresionante de-a lungul călătoriei către o stare de bine, precum şi toți paşii pe care-i fac în a-i ajuta pe Jason, Mindy şi Andrew, cum ar fi angajarea într-un proces terapeutic, sunt extrem de importante.

„Creierul, dimpreună cu microglia, este influențat în mare măsură atât de factorii de stres, cât şi de influențele pozitive din mediu", le asigur pe Lila şi Katie. „Aşa că orice instrument ați folosi pentru a ameliora nivelul de stres, va influența pozitiv atât creierul propriu, cât şi creierele copiilor voştri."

Pe scurt, noua înțelegere a faptului că microgliile sculptează creierul şi că putem diminua activitatea acestora ori chiar că le putem reprograma astfel încât să evităm declanşarea inflamației şi pierderea sinapselor, spre a proteja materia cenuşie, e o promisiune că pacienți precum Lila şi Katie vor putea folosi noi unelte în procesul vindecării lor.

Iar aceasta e o veste încântătoare.

Ştergerea demarcaţiei dintre suferinţa „mentală” şi cea „psihică”

Când analizăm cazul unor familii precum cea a lui Katie Harrison, care se confruntă cu o pleiadă de tulburări atât fizice, cât şi mentale, prin lentila celulelor microgliale imunitare din creier, observăm că tulburările de ambele naturi ale familiei cunosc aproape aceleaşi origini. La unii membri ai familiei, cum ar fi Katie; mama ei, Genna; unchiul Paul; precum şi străbunica, Alice; o combinație de declanşatori inflamatorii şi predispoziție genetică provoacă un răspuns autoimun în corp, manifestat la nivelul tiroidei, în cazul lui Katie (boala Hashimoto); la nivelul țesuturilor care învelesc încheieturile, în cazul Gennei (boala țesutului conjunctiv) ori, tot în cazul ei, la nivelul pielii (psoriazis); în celulele beta din pancreasul lui Paul (diabet), precum şi în mucoasa intestinală a bunicii lor (boala Crohn).

În cazul tulburării depresive şi de anxietate severe a lui Katie, al anxietății vărului Carly, al depresiei Gennei, al tulburării obsesiv-compulsive a lui Paul sau Alzheimerului lui Alice, inflamația declanşată la nivel imunitar a evoluat în profunzimile creierului, pe măsură ce microglia a distrus sinapse, a produs substanțe chimice inflamatorii şi a distrus conexiuni neuronale, provocând boli pe care familia nu a ştiut niciodată cum să le înțeleagă, cum să vorbească despre ele şi cum să le cuantifice sau trateze.

Şi există o mare probabilitate ca aceste tulburări să fie legate de nivelurile lor de inflamație fizică.

Însă, aşa cum i-am spus lui Katie, nu e întotdeauna astfel. Cercetările asupra gliei au arătat că la unele persoane, cum ar fi Carly, inflamația şi boala pot să apară doar în creier şi deloc la nivelul corpului. Cu alte cuvinte, aceiaşi declanşatori care pot provoca inflamație la nivelul unui singur organ sau regiune din corp – cum ar fi pancreasul sau țesuturile care învelesc articulațiile – pot provoca în schimb inflamație doar la nivelul creierului.

Cu excepția unei singure diferențe majore.

Ştim, grație muncii lui Beth Stevens, că inflamația din creier nu arată precum inflamația din corp. Când se inflamează, creierul nu se face roşu, nu doare şi nu se umflă. În schimb, microglia produce inflamație fie prin secretarea unor substanțe inflamatorii ce provoacă distrugeri unor importante structuri neuronale, fie prin înghițirea şi eliminarea sinapselor, aşa încât acestea dispar cu totul.

Aşa cum celulele albe se adună şi inflamează zone din corp, microglia se adună în regiuni ale creierului şi distrug circuitele. Oamenii de ştiință numesc acum acest proces al atacurilor gliale excesive asupra neuronilor şi al toaletării în exces a sinapselor neuroinflamație (sau neurodegenerare, în cadrul bolilor ca Alzheimer sau Parkinson). În tulburări precum autismul, tulburarea obsesiv-compulsivă şi în tulburările de dispoziție, specialiştii în neuroştiințe numesc acest proces modificări de neurodezvoltare.

Însă oricum am numi aceste modificări la nivel cerebral, sensul e acelaşi: microgliile înghit şi distrug sinapse, acesta fiind motorul ce pune în mişcare sute de tulburări şi boli diferite, care pentru multă vreme au rămas ca o cutie neagră pentru psihiatrie şi neurologie.

Aceasta înseamnă că vechea graniță dintre sănătatea psihică şi cea fizică pur şi simplu nu există. Când sistemul imunitar al unei persoane este suprasolicitat, în unele cazuri, boala poate să apară la nivelul creierului, iar în altele la nivelul corpului. Poate că se inflamează articulațiile, ori poate că se inflamează mintea – ori amândouă.

Toate bolile grele, urâte şi dificil de tratat de natură cerebrală ale secolului nostru, care în momentul de față sunt din ce în ce mai frecvente, au un numitor comun: microglia activată de sistemul imunitar care produce distrugeri în creier – adesea ca răspuns la aceiaşi factori care declanşează de la bun început inflamația în corp.

Cercetătorii numesc acest nou domeniu de cercetare – studiul relațiilor dintre sistemul imunitar şi tulburările minții – neuroimunologie. Iar ştiința neuroimunologiei schimbă felul în care percepem corpul uman şi suferința umană în general.

*

Neuroimunologia ne ajută să înțelegem mai bine de ce familii precum cea a lui Katie au mai multe şanse de a se confrunta deopotrivă cu probleme de sănătate mentală şi de natură autoimună, precum şi, din punct de vedere statistic, de ce bolile autoimune par a fi mult mai comune la persoanele cu tulburări de dispoziție şi cognitive şi la rudele apropiate ale acestora.[33]

Cercetătorii au intuit de mult că ar putea exista o legătură genetică: persoanele cu predispoziție mai mare la infecții severe sau boli autoimune sunt probabil mai predispuse

genetic la depresie, tulburare bipolară şi Alzheimer. Şi viceversa.

Doar că cercetările nu au confirmat această ipoteză. Nu a fost descoperită o explicație genetică pentru această corelație statistică evidentă. Mai mult, în cadrul unui studiu desfăşurat pe mai mult de opt mii de subiecți, persoanele cu tulburări de natură autoimună prezentau risc sporit de depresie, independent de predispoziția genetică la depresie. Iar cei cu depresie prezentau o probabilitate mai mare de a dezvolta tulburări autoimune, independent de predispoziția genetică la boli autoimune.[34]

Perceperea interconectivității sistemelor imunitare ale creierului şi corpului – cu microglia în centrul poveştii – ne ajută să înțelegem în sfârşit de ce acest lucru e adevărat în cazul familiilor precum neamul Harrison.

Cu toate acestea, aşa cum îmi spune Katie, familia sa nu a privit niciodată dificultățile emoționale şi mentale ca fiind legate de cele fizice şi de natură autoimună. „Noi din legătura creier-corp am înțeles, cel mult, că boala țesutului conjunctiv i-a făcut mamei viața mai grea, aşa că nu era de mirare că se simțea deprimată."

Katie şi familia sa nu sunt un caz izolat. Majoritatea persoanelor cu tulburări de natură cerebrală nu-şi percep tulburările ca având ceva de-a face cu starea celulelor imunitare ale creierului, deoarece nici măcar nu ştiu că aceste celule există. Şi pentru că nu înțeleg că sistemul imunitar al creierului poate duce la boli, la fel ca sistemul imunitar al corpului, nu-şi pun problema unor noi abordări ce ar putea să-i ajute să obțină o sănătate cerebrală mai bună şi, prin asta, o viață mai bună.

Cu prilejul următoarei convorbiri cu Katie pe Skype, aceasta mărturiseşte că „toate aceste informaţii îmi provoacă anxietate”. Nu mă miră. Sunt informaţii greu de procesat; inclusiv pentru mine. Însă aceste date ştiinţifice ne oferă, de asemenea, o nouă fereastră promiţătoare întru înţelegerea unui spectru de tulburări ale minţii azi intratabile, astfel încât să putem căuta noi metode de tratament şi de alinare a suferinţei atâtor oameni.

Recent, îmi spune Katie, medicul ei specialist în medicină integrativă a informat-o că are un nivel „ridicat” de biomarkeri inflamatorii pentru proteina C-reactivă. „Şi, totuşi”, îmi spune ea, „până acum niciun medic nu mi-a spus că un nivel ridicat de markeri inflamatorii ar fi asociat cu mai multe tulburări mentale.” E evident, spune ea, că familia ei este un studiu de caz pentru buclele de feedback dintre funcţiile imune ale corpului şi cele ale creierului. „Dar în toţi anii aceştia nu am auzit niciun practician să pomenească măcar în treacăt cuvinte precum «microglia» sau «neuroinflamaţie», ori măcar să-mi spună ceva despre circuitele creierului!”

Katie crede că, dacă am putea privi creierul în lumina acestor informaţii recente, „cercetătorii s-ar putea concentra mai mult pe microglii şi neuroinflamaţie, iar familii cum este a mea ar putea beneficia de noi căi de tratament. În definitiv, ştiinţa medicală încearcă să ajute sistemele noastre imunitare să funcţioneze mai bine şi sănătatea fizică să atingă parametri optimi. Şi eu aş vrea să am un sistem imunitar mai robust şi microglii mai sănătoase.”

Acest decalaj în timp dintre descoperirile ştiinţei şi situaţia pacienţilor nu e chiar surprinzător. După cum spunea Thomas Kuhn, filosof al ştiinţei (parafrazându-l

aproximativ), e nevoie de circa două decenii pentru ca o modificare de paradigmă din lumea cercetării să ajungă în cabinetele practicienilor.[35]

Acestea fiind spuse, o reasigur pe Katie că, deşi psihiatria continuă să fie oarbă faţă de această ştiinţă, în laboratoarele de cercetare se lucrează intens la identificarea de noi perspective care să ducă la noi metode de tratament.

Însă pentru a înţelege mai precis felul în care ştiinţa poate folosi întreg potenţialul pozitiv al microgliei, a trebuit ca oamenii de ştiinţă să înţeleagă mai întâi cum interacţionează microglia cu sistemul imunitar al corpului. Dacă bolile fizice şi inflamaţia din corp, precum lupus, gingivita, infecţiile bacteriene, boala Crohn – ori pur şi simplu răspunsul inflamator la stresul cronic, fără semne de boală fizică – declanşează inflamaţie în creier, care la rândul său provoacă microglia să distrugă cu entuziasm exagerat sinapse, cum anume comunică în mod direct sistemul imunitar al corpului cu creierul?

Cum e posibil ca celulele albe ale corpului şi celulele microgliale ale creierului să-şi poată trimite mesaje unele altora?

Capitolul 5

O punte către creier

S-a spus de multe ori că ştim mai multe despre sateliţii lui Jupiter şi inelele planetei Saturn decât despre ce se află în interiorul craniului nostru. [1] Jonathan Kipnis, cunoscut drept Jony (pronunţat Ioni) prietenilor săi, şi-a propus să schimbe acest lucru încă de pe vremea când era student. Încă din 2003 – cu aproape un deceniu înainte de revoluţia imunităţii cerebrale în ştiinţă – Kipnis, care la vremea aceea se afla în anul patru de doctorat, era convins că sistemul imunitar al corpului joacă un rol în tulburările psihiatrice şi bolile neurologice autoimune.

Astăzi, Kipnis, trecut de patruzeci de ani, cu părul său închis la culoare şi tuns scurt în care au început să apară fire argintii, cu o barbă scurtă şi neîngrijită ce îi dă un aer la modă şi o aparenţă tinerească pe care ai asocia-o mai degrabă cu un profesor de filosofie decât cu un om de ştiinţă, ocupă funcţia de director al Centrului pentru Imunologie Cerebrală şi Glia, fiind şi şeful Departamentului de Neuroştiinţe al Universităţii din Virginia. Dar în 2003, când se pregătea să încheie doctoratul la Institutul de Ştiinţă Weizmann din Rehovot, Israel, mulţi dintre profesorii săi îl priveau cu suspiciune.[19]

În cadrul unuia dintre primele sale experimente ca student, Kipnis a experimentat alterarea sistemului imunitar fizic la şoareci, prin eliminarea celulelor-T. Celulele-T sunt sergenţii sistemului imunitar; acestea anunţă soldaţii sistemului – celulele albe – când şi unde să lanseze atacuri împotriva infecţiilor şi a patogenilor infiltraţi în organism. Odată cu eliminarea lor, Kipnis a descoperit ceva surprinzător: funcţiile cerebrale au fost dramatic alterate. Deodată, aceşti

---

[19] Vezi cartea Neuroimunitatea, de dr. Michal Schwartz, Bucureşti, Lifestyle Publishing, 2017. (N.red.).

şoareci nu mai erau capabili să învețe la fel de uşor ca şoarecii normali. Iar după reintroducerea celulelor-T, capacitatea de învățare revenea la normal.[2]

Tânărul Kipnis a tras concluzia că acest domeniu necercetat de nimeni era esențial. Dar când le-a prezentat colegilor săi prima lucrare în care demonstra legătura dintre celulele-T şi cogniție la şoareci, „aceasta a fost foarte prost primită de către toți cei cărora le-am prezentat-o", după cum spune chiar el. „Profesorii au insistat că mă înşelam şi că descoperirile mele nu aveau cum să fie adevărate." Cineva a mers chiar atât de departe încât să-i spună, cu o doză serioasă de sarcasm, „Pe viitor, când va trebui să invit pe cineva să discute pe subiecte ezoterice la o conferință, te invit pe tine".

Kipnis nu s-a lăsat descurajat. Până în 2004, când a încheiat studiile de doctorat, a fost coautorul a nu mai puțin de şapte lucrări pe subiectul legăturii creier-sistem imunitar, pe care el o considera validă, chiar dacă misterioasă. Într-un studiu de-a dreptul profetic, investiga posibilitatea ca o vătămare a sistemului nervos central să provoace misterioasele celule îngrijitoare ale creierului, microgliile, să contribuie cumva la degenerarea neuronală. Se întreba chiar dacă nu cumva celulele-T din corp ar comunica cu microgliile în moduri care ar putea influența bolile neurologice autoimune şi tulburările psihiatrice.[3]

„Cu toate că acum 15 ani încă se credea că nu există nicio conexiune cunoscută între cele două sisteme, eu am ştiut că asta nu poate fi adevărat; sistemul imunitar trebuie să aibă o influență asupra creierului", spune Kipnis, cu accentul său rusesc-israelian pasional (înainte de-a se muta în Israel cu familia, în 1990, pentru a fugi de colapsul Uniunii Sovietice, a crescut în Republica Georgia). Vorbeşte despre

ceea ce în medicină este de multă vreme considerat „comportament de boală”: persoanele depresive, „se simt bolnave şi fizic. Îşi pierd apetitul. Sunt atât de obosite că nu se pot mişca”. El simțea că există o legătură creier-corp.

În 2005, după terminarea doctoratului şi după un scurt postdoctorat la Institutul Weizmann, Kipnis s-a mutat în Statele Unite. În 2010, a publicat rezultate de cercetare pe şoareci care demonstrau că, atunci când produceau anumite substanțe chimice, celulele-T conduceau şi la deteriorări cognitive.[4] Era evident că celulele-T exercitau o influență directă asupra creierului.

Pe atunci deja începea să existe un oarecare interes față de celulele microgliale şi rolul lor de-abia descoperit – ca fiind celule imunitare – în guvernarea sănătății creierului. Poate că sistemul imunitar al corpului comunica cu celulele imunitare ale creierului? Dar oare cum era posibil ca un răspuns imun supra-activ al corpului să comunice şi să influențeze comportamentul microgliilor? Până în 2015, spune Kipnis, „întrebați orice neurolog şi vă va spune că era din ce în ce mai limpede că tulburările neurologice sunt întotdeauna asociate cu un grad de disfuncționalitate a sistemului imunitar”.

Şi totuşi, chiar dacă cercetătorii începeau categoric să accepte că această legătură există, „încă nu puteam să studiem interacțiunea creier-imunitate la nivel mecanic”, explică el. „Ştiam că din abordarea noastră lipsea o piesă majoră.”

Un gol ştiințific enorm.

Oamenii de ştiinţă care s-au gândit să privească

Mulți dintre marii oameni de știință par să fie înclinați în a angaja şi a îndruma postdoctoranzi de calitate, iar Jony Kipnis cu siguranță nu face excepție.

În 2015, Antoine Louveau, postdoctorandul lui Kipnis care lucra în laboratorul său de la Universitatea din Virginia, învățase, cu siguranță, la fel ca toți oamenii de știință, că singurul organ important lipsit de o conexiune fizică cu sistemul imunitar este creierul.

Însă tot mai multe dovezi contraziceau de-acum această dogmă. Alte cercetări recente (pe animale), descoperiseră că, atunci când injectezi celule-T în creier, acestea reuşesc cumva să coboare în corp şi să ajungă la nodulii limfatici cervicali.

Aceste date pur şi simplu nu aveau sens. Dacă sistemele imunitare ale corpului şi creierului nu au punți anatomice care să le conecteze, atunci cum e posibil ca nişte celule-T injectate în creier să apară în alte părți ale corpului?

„Nu toate celulele injectate în creier ajung în corp, însă unele chiar ajung", explică Kipnis. „Întrebarea e cum au ajuns acolo? Şi cum au făcut să părăsească creierul?" Kipnis şi Louveau erau tot mai intrigați de o regiune care se află imediat în vecinătatea creierului, numită spațiu meningeal. Spațiile meningeale sunt compuse din straturi de membrane care învelesc creierul imediat sub craniu, ca o scufie protectoare foarte subțire. La vremea aceea, se credea

că principala funcție a acestor membrane meningeale era să susțină lichidul cerebrospinal în care pluteşte creierul.

Kipnis şi Louveau au vrut să analizeze mai îndeaproape aceste spații meningeale. Louveau a descoperit o cale de a fixa ferm meningele creierului de şoarece de calota craniană înainte de-a decoji membrana meningeală. Astfel, a reuşit să o examineze în decorul său natural, aşa încât să poată observa această rețea vastă intactă (de obicei, cercetătorii îndepărtează mai întâi țesutul, pentru a-l manevra pe lamele), iar abia mai apoi să treacă la disecție.

A fost primul care a făcut asta în această manieră.

Louveau a fost şocat de ce a văzut în țesutul cerebral prin lentilele microscopului. În fața ochilor săi se afla ceva ce nu ar fi trebuit să se găsească acolo: în spațiile meningeale se aflau vase limfatice.

A înțeles de îndată ce descoperire majoră făcuse.

Sistemul limfatic este parte a sistemului circulator al corpului, fiind responsabil cu transportul celulelor imunitare – armatele de celule albe coordonate de celulele-T – prin corp. Vasele limfatice merg prin corp la fel cum izvoarele subterane străbat solul.

Să spunem, de exemplu, că alergi pe un drum mocirlos, aluneci şi-ți juleşti un genunchi. Celulele-T îşi trimit armatele de celule albe în marş spre țesuturile din jurul genunchiului pentru a proteja corpul de intruziunea bacteriilor, ciupercilor şi microbilor care colcăie în locul în care ai făcut contact cu solul. Această brigadă imunitară

ajunge în locul precis al rănii prin acest sistem complex al vaselor limfatice.

Vreme de sute de ani, manualele medicale au spus că, din punct de vedere anatomic, aceste vase limfatice nu au cum să existe în creier. Iar faptul că vasele limfatice nu puteau exista în creier reprezenta o dovadă a faptului că sistemul imunitar nu avea nicio jurisdicție asupra minții.

Însă Louveau avea sub nasul său o mulțime de vase limfatice ascunse în membrana meningeală care înconjoară creierul – adică tocmai acolo unde nu ar fi avut ce să caute.[5]

„L-am sunat pe Jony să vină şi să privească şi el prin microscopul meu", îşi aminteşte Louveau. „Cred că avem ceva aici", i-a mai spus.

Jony a înțeles imediat ce însemna această descoperire. Dar ştia şi că ar fi putut fi o eroare. În stilul său direct, i-a spus lui Louveau: „Hai să ne asigurăm că avem dreptate".

„La început, am fost sceptic", îşi aminteşte Kipnis. „Îmi venea greu să cred că în corpul uman ar fi existat structuri de care să nu ştim. Credeam că întreg corpul este cartografiat şi că marile descoperiri s-au încheiat undeva pe la jumătatea secolului trecut."

Kipnis a mers imediat la „un coleg pe care l-am întrebat dacă ar avea markeri cu care să notăm aceste vase, pentru a ne asigura că era vorba despre vase imunitare". (Oamenii de ştiință folosesc markeri fluorescenți pentru a face ca moleculele de proteină unice unui organ sau sistem anume – în cazul acesta, specifice vaselor limfatice – să strălucească fluorescent când sunt iluminate cu lumină de o anumită lungime de undă.[6])

Colegul lui Kipnis avea ce-i trebuia acestuia. Dar „îmi iroseşti markerii”, i-a spus lui Kipnis.

Kipnis şi Louveau au adăugat markerii în ţesut. Şi au văzut din nou ceea ce văzuseră întâia oară: vasele limfatice din cutiile craniene care înveleau creierele şoarecilor străluceau într-adevăr în lumini fluorescente. Demonstraţia era categorică.[7] „A fost un moment foarte intens”, spune Kipnis, cu multă modestie.

Prezenţa acestor vase imunitare până atunci ascunse a ridicat o nouă întrebare: era, oare, posibil ca aceste vase să fie cumva implicate în transmiterea semnalelor de la creier către sistemul imunitar?

Mai întâi, Kipnis şi Louveau trebuiau să reproducă experimentul. Au petrecut următoarele şase luni colaborând cu experţi ce studiau vasele limfatice. Rezultatele au fost aceleaşi de fiecare dată când au reprodus experimentul. „Trebuia să ne demonstrăm nouă înşine dincolo de orice îndoială, înainte de a publica rezultatele”, explică Kipnis.

Când le-a arătat colegilor de departament ce descoperiseră, „aceştia ne-au spus că trebuie rescrise manualele”, îşi aminteşte Kipnis. După două decenii de căutare a unei punţi între creier şi sistemul imunitar, laboratorul său descoperea veriga lipsă.

Au publicat descoperirile în 2015. Lumea ştiinţifică a fost uluită. În concluzia articolului, Kipnis şi colegii săi afirmau că „dogmele actuale privind... privilegiul imunitar al creierului trebuie reconsiderate”.

Însă scepticismul nu a dispărut dintr-odată: poate că aşa stăteau lucrurile cu creierul şoarecilor, dar cum rămâne cu creierul uman? În următorul an, laboratorul lui Kipnis, în colaborare cu un grup de cercetători de la NIH[20], a demonstrat că vasele limfatice erau prezente şi în creierul uman, nu doar în cel al şoarecilor.[8]

Grupul de cercetare a studiat cinci voluntari sănătoşi – doi bărbaţi şi trei femei – injectând în creierele acestora o culoare de contrast lipsită de riscuri şi scanând mai apoi creierul în instalaţia de IRN. Apoi au mărit imaginile 3D, ceea ce le-a permis să observe prezenţa aceloraşi vase limfatice pe care le observaseră la şoareci. Kipnis şi colegii săi au început să creeze prima hartă a reţelei limfatice meningeale a creierului uman, oferind astfel oamenilor de ştiinţă o direcţie cu totul nouă în înţelegerea şi tratarea tulburărilor umane neurologice şi imunitare.

Ideea potrivit căreia creierul nu e conectat cu sistemul imunitar al corpului a fost răsturnată după un singur experiment derulat în laboratorul lui Kipnis. De atunci, alţi cercetători din toată lumea au reprodus experimentul şi au comparat datele obţinute. Revista Science a considerat deescoperirea lui Kipnis una dintre cele mai importante zece descoperiri ale anului 2015.

Dar, în cuvintele sale: „Cu siguranţă nu am simţit că noi meritam această recunoaştere. Am simţit că trebuie să aflăm în ce fel descoperirea noastră e importantă în a ne

---

[20] Acronim pentru National Institutes of Health, principala agenţie guvernanentală din SUA responsabilă cu cercetările din domeniul biomedical şi al sănătăţii publice. (N.red.)

ajuta să înțelegem mai bine nu doar funcționarea creierului, ci şi bolile de care acesta poate suferi”.

O conductă către creier

Descoperirea punților reprezentate de vasele limfatice între creier şi corp a deschis poarta spre o multitudine de întrebări pentru cercetători în ceea ce priveşte bolile. De exemplu, în corp, sistemul limfatic nu doar că duce celulele imunitare la locul infecțiilor pentru a combate intruziunile, dar transportă şi deşeurile celulare din zona respectivă, pentru a scăpa de ele. Sunt paşi bine coregrafiați şi extraordinar de importanți pentru protejarea corpului.

Doar că uneori, în bolile autoimune, cum ar fi artrita reumatoidă, lupus sau scleroza multiplă (ori în boli precum cea de care sufăr şi eu, Guillain-Barré), sistemul imunitar devine supractiv şi trimite mesaje greşite. Celulele imunitare încep să atace țesut sănătos, vătămând şi mai mult corpul.

Acum, spune Kipnis, „putem începe să ne punem întrebări cu privire la mecanica acestor procese în creier. Acum ştim că şi creierul este la fel ca oricare alt țesut, conectat cu sistemul imunitar periferic prin vasele limfatice meningeale”.

Ar fi fost, oare, posibil ca sistemul limfatic să impulsioneze cumva celulele imunitare din creier – microgliile – să producă un răspuns imunitar supractiv, conducând la neuroinflamație, ori să provoace microgliile să consume sinapse?

În momentul de față nu ştim. Dar ştim, spune Kipnis, că spațiile meningeale găzduiesc celule imunitare din corp ce pot elibera citokine, care la rândul lor influențează circuitele cerebrale.

Rezultatele lui Kipnis au deschis o altă direcție de cercetare. Din moment ce vasele limfatice ar trebui să contribuie la curățarea creierului, e posibil ca în anumite cazuri creierul să nu fie curățat corespunzător?

„Noi credem că aceste vase joacă un rol major în orice boală neurologică cu componentă autoimună", continuă entuziast Kipnis. Să luăm cazul bolii Alzheimer. „Ştim că în Alzheimer există acumulări de bucăți mari de proteine în creier. Noi credem că acestea se acumulează deoarece nu sunt îndepărtate eficient de către aceste vase."

E nevoie, spune el, ca „sistemul de canalizare să funcționeze corespunzător". Iar în cazurile de Alzheimer ştim că „odată cu vârsta, aceste vase limfatice sunt tot mai reduse în dimensiuni. E o problemă de instalație, cel puțin parțial. E posibil ca starea acestor vase să contribuie la declanşarea bolii. Aşa că, ne întrebăm ce ar fi dacă am putea preveni înfundarea lor sau dacă le-am putea desfunda?".

Sau, adaugă el zâmbind, „ce-ar fi dacă am putea amâna vârsta la care oamenii fac Alzheimer până mult mai târziu, să zicem că până pe la 160 de ani!". Bunica lui are 93 de ani, îmi spune, „şi semnele Alzheimerului abia încep să apară. Dacă am putea împinge vârsta debutului mai încolo, atunci am avea de-a face cu o boală complet diferită. Una care nu ne-ar îngrijora mai deloc".

Kipnis foloseşte analogia „colectării gunoiului din locuințe" când descrie sistemul limfatic. „Dacă m-aş ocupa mai multă

vreme de gunoiul tău, aş ajunge să ştiu ce alimente şi chimicale există în corpul tău. Acelaşi lucru e valabil şi în ceea ce priveşte sistemul imunitar. Misiunea sistemului imunitar e să observe mereu îndeaproape, pentru a interveni prompt atunci când e cazul. Dacă vede bacterii sau alți invadatori, se va grăbi să se ocupe de ei. Dar dacă, la locul infecției, corpul trimite mesajul greşit celulelor imunitare, ori acestea nu înțeleg corect mesajul şi răspund în mod eronat, atunci avem o problemă."

Acum imaginați-vă, continuă el, „că am putea găsi o metodă să intervenim şi să corijăm mesajele eronate dintre creier şi sistemul vaselor limfatice. Cum ar fi dacă am putea intercepta mesajele greşite, pentru a le înlocui cu unele corecte?"

Jonathan Kipnis şi Beth Stevens, împreună cu echipele lor, ne-au arătat două lucruri nemaipomenite. Nu doar că creierul este un organ imun sensibil şi complex, plin de mici celule imunitare uneori hiperactive, despre care nimeni nu ştia că pot afecta sănătatea sinapselor, însă creierul este conectat şi fizic, ba încă angajat chiar într-un dialog continuu cu sistemul imunitar al corpului.

Celulele-T, celulele sangvine albe şi – într-o manieră pe care încă nu o înțelegem – microgliile, comunică prin aceste vase limfatice care leagă vasele limfatice ale corpului cu spațiile meningeale – ca nişte conducte deschise – şi mai departe, cu creierul[21].

---

[21] Creierul şi corpul se pot angaja în dialog şi prin alte portaluri. Microgliile par să joace un rol esențial în menținerea barierei hematoencefalice. Când detectează vreun pericol la nivelul acestei bariere, se grăbesc să curețe deşeurile celulelor moarte sau vătămate şi

Simplu spus, când corpul e bolnav, celulele albe semnalizează moleculelor inflamatorii să anunțe microgliile, Alo! Avem o problemă aici! La atac! Agenții chimici inflamatorii semnalizează glia să treacă la acțiuni agresive, aplicând ceea ce cercetătorii numesc „toxicitate directă" asupra creierului.

*

Munca acestui număr restrâns de cercetători şi descoperirea capacităților microgliei au oferit ştiinței o nouă teorie unificatoare a bolilor de natură cerebrală:

A (Microgliile sunt celulele albe ale creierului.)

+

B (Celulele imunitare ale corpului comunică cu creierul prin mici vase ce conectează corpul şi creierul.)

= C (Orice declanşează boală în corp poate foarte simplu să influențeze sistemul imunitar al creierului, provocând îmbolnăvirea acestuia.)

Există încă multe întrebări ce aşteaptă un răspuns, desigur, în ceea ce priveşte relația dintre microglii şi semnalele

---

să izoleze zona rănită. Oare primesc mesaje de la sistemul imunitar pentru aceasta? Nu ştim.[9]

imunitare ce traversează căile vaselor imunitare meningeale în creier[22].[10]

I-am adresat lui Kipnis una dintre aceste întrebări: „Dacă ştim că mesajele imunitare ale creierului ajung la corp şi la sistemul imunitar al acestuia prin vasele limfatice, precum şi că tulburări de natură cerebrală, de la depresie, la Alzheimer, sunt tulburări în care microgliile fie elimină markeri inflamatorii care vatămă neuronii şi înghit şi distrug sinapsele, fie eşuează în eliminarea deşeurilor, atunci cum putem interveni pentru a împiedica microgliile să trimită şi să primească mesaje eronate de la bun început?"

„Asta e întrebarea de două sute de milioane de dolari", îmi răspunde. „Dar acum, că am început să introducem sistemul imunitar în întrebările legate de felul în care sunt afectate circuitele, totul va fi ceva mai limpede."

Până una alta, descoperirea lui Kipnis ne arată, irefutabil, că sistemul imunitar al corpului are acces direct la creier.

Iar descoperirile lui Beth Stevens sugerează că, atunci când microgliile primesc „veşti proaste" de la corp, încep să distrugă în mod eronat circuitele neuronale.

Eu am numit aceasta teoria microglială universală a bolii.

---

[22] Kipnis subliniază că vasele limfatice meningeale ale creierului nu trebuie confundate cu sistemul glimfatic al corpului. Sistemul glimfatic, care acoperă coloana vertebrală şi craniul şi care transportă lichidul cerebrospinal prin ţesuturile creierului, „spălând" astfel creierul de deşeuri, în cuvintele lui Kipnis, „este controlat în mod direct de vasele limfatice meningeale".

Capitolul 6

„Nu par să existe noi soluţii”

E o duminică răcoroasă, la final de august, în Cos Cob, Connecticut. O dimineaţă în care vântul venit dinspre ocean şuieră în catargele bărcilor – cântecul bine-cunoscut al porturilor.

E însorit, aerul nu e foarte umed, o zi de vară cum nu se poate mai frumoasă. Gemenii de 19 ani, o fată şi un băiat, ai lui Heather Somers se pregătesc să se întoarcă la colegiu pentru al doilea an de studii. Heather ştie că ar fi momentul să găsească o metodă de a petrece nişte momente frumoase cu familia – să facă o tartă cu afine, să organizeze o zi pe barcă, să ofere un pic de linişte şi siguranţă maternă după câteva zile pe drept cuvânt dificile. De fapt, după o vară de coşmar. Dar ea a reuşit mereu, în ciuda tuturor crizelor, să-şi ajute fiica, fiul, soţul şi pe ea însăşi.

Heather e o regină a rezolvării problemelor, o campioană într-ale ajutorării, conceperii strategiilor, limpezirii crizelor de familie aparent insolvabile. Însă azi i-a ajuns. Simte că e precum copacul cel darnic din povestea pentru copii pe care obişnuia să le-o citească gemenilor ei când erau foarte mici. Le-a oferit atât de mult din energia ei vitală celor pe care-i iubeşte, încât azi nu mai are nimic de oferit.

Aşa se face că în această zi, Heather, o profesoară de liceu în vârstă de 55 de ani, se ascunde de familia ei în curtea din

spate, într-o căsuță dărăpănată dintr-un copac, așezată cu spinarea pe scândurile crăpate, pe care chiar ea le vopsise în albastru „coajă de ou” pe vremea când copiii săi erau mici. S-a poziționat astfel încât cei din casă să nu o poată vedea sau auzi.

Așteaptă ca acel „ceva” – ceva „întunecat și ciudat”, căruia nu-i poate da un nume și pe care nu-l poate explica – să crească în interiorul ei și să iasă afară în rafale neplăcute de plâns. Plânge până ce saliva și mucii încep să formeze o pată pe tricoul ei albastru. După o vreme, plânsul o epuizează și adoarme puțin.

Este trezită din semi-inconștiența ei de sunetul unor voci.

Copiii și soțul s-au împrăștiat prin grădină și-i strigă numele. „Mamă!”, se aude vocea fiicei. „Mamă!”, se aude vocea fiului. „Heather!”, strigă soțul.

Heather nu răspunde, dar nu pentru că ar ascunde ceva sau ar pune la cale vreo viclenie, ci pentru că nu vrea ca gemenii să o vadă așa. Nu trebuie să o vadă așa, gândește ea.

În clipa următoare aude cum Jane, fiica sa, urcă scările până la căsuța din copac. Capul lui Jane apare prin deschizătura ușiței. „Mamă?”, spune fata. „Mamă, ce faci aici? Ești bine? Unde ai fost? Te-am căutat peste tot!” Apoi îi vede fața și exclamă, „Oh, Doamne, mamă, ce s-a întâmplat?”.

*

Câteva săptămâni mai târziu, Heather stă la masa mea din bucătărie, sorbind dintr-un smoothie de culoare verde, pe care l-a adus cu ea; eu țin în palme cana mea obișnuită cu ceai Earl Grey. Ne-am cunoscut prin niște prieteni comuni care locuiesc pe-aproape și pe care-i vizitează când o lasă pe Jane la colegiu.

În dimineața aceea teribilă de-acasă, îmi spune, totul începuse destul de normal. Și-a făcut exercițiile de yoga, a mâncat două felii de toast paleo. A hrănit câinele și pisica, a făcut ordine în frigider, după care a ieșit în terasa care dă în curte.

„Gemenii își împrăștiaseră lucrurile peste tot; mormane de haine murdare, pantofi și chestii pe care le strângeau ca să le ia cu ei la școală peste câteva săptămâni", spune Heather. „Din pungile desfăcute cu o seară mai înainte și lăsate pe masă se împrăștiaseră pe jos chipsuri." A început imediat să strângă. „Probabil ca să-mi distrag atenția", adaugă ea.

Era obosită. Cu o zi înainte, Jane o sunase panicată. Jane își petrecea ultimele două săptămâni dintr-un stagiu la New York și o sunase să-i spună că nu se simte bine. Părea agitată: rămânea fără aer, vorbea și plângea aproape incontrolabil. Heather i-a spus că vine în oraș să o ia. Era doar la o oră distanță.

Să lase baltă orice ar fi făcut pentru a o ajuta pe fiica sa nu era ceva nou pentru Heather. „Jane suferă de atacuri de panică groaznice încă din liceu. A luat Prozac și noi am făcut tot ce am putut pentru a o ajuta. În momentele cele mai dificile, când anxietatea era de nesuportat, făceam cu ea ture pe terenul de sport al școlii ei și o ajutam să respire profund", își amintește Heather. Jane deținea, de asemenea,

un temperament adolescentin pronunțat, „iar când nu avea nevoie de mine să o liniştesc, mă abandona într-o clipită”.

Heather s-a suit imediat în trenul expres pentru a o aduce pe Jane de la New York acasă. „A treia criză pe vara asta”, îmi spune. „Am ştiut că e mai bine să stea acasă, unde poate să meargă la terapeut şi la psihiatru.”

„Jane era atât de speriată de ce s-ar întâmpla dacă nu termină stagiul, că atacul de panică s-a lungit pe toată durata drumului cu trenul spre casă”, spune Heather. „Am încercat să spun lucrurile corecte, dar orice aş fi zis – fie că-i validam sentimentele sau că o încurajam că va trece peste asta – se înfuria la fel de tare. Şi, chiar dacă ştiu că se supără aşa rău pe mine pentru că sunt singura persoană cu care se simte suficient de în siguranță ca să-şi verse frustrările, a ajuns să-mi testeze limitele. Mă văd nevoită să respir adânc şi să eliberez din emoții, deoarece ea chiar nu e bine. Iar adultul sunt eu, în definitiv.”

În dimineața aceea, când mătura terasa şi copiii dormeau în casă, a privit deodată în sus la căsuța construită de soțul ei, David, când copiii lor erau mici. „Era destul de răcoros pentru o dimineață de august”, spune. „Era ceva în briză, poate mirosul toamnei ce bătea la uşă, ce m-a făcut să mă gândesc la diminețile de demult, când le duceam copiilor gustări în căsuța din copac şi cum petreceau după-amiază după după-amiază prefăcându-se că sunt pirați sau citind vrafuri de cărți de la bibliotecă. Încă îmi amintesc cum îi duceam lui Jane şi prietenilor ei biscuiți cu scorțişoară şi ceaiuri şi le aşezam pe o față de masă roşie în careuri. Şi am început să simt lacrimi curgându-mi pe obraji”, îmi povesteşte.

Heather suferă, de asemenea, de propriile crize de sănătate. Are artrită reumatoidă, o boală autoimună în care sistemul imunitar al corpului atacă din greşeală articulaţiile, provocând dureri şi inflamaţie. S-a îngrijit de simptomele ei vreme de 15 ani. „Mie îmi amorţesc în principal braţele şi umerii”, îmi spune. Recent a fost diagnosticată şi cu sindromul Sjogren, o boală autoimună în care sistemul imunitar atacă glandele care produc salivă, ducând la ochi şi gură uscate, dar şi la osteoartrită, o tulburare degenerativă a cartilajelor şi oaselor.

Apoi, pe lângă atacurile de panică ale lui Jane, Heather mai e îngrijorată şi pentru soţul său, David. Cu zece ani în urmă, David, care la vremea aceea era medic activ în armată, a trecut cu un jeep peste un dispozitiv explozibil improvizat, în Afganistan, zburând pur şi simplu prin parbriz. A suferit un traumatism cranian. Şi-a recuperat mersul, cu ajutorul unui baston, dar încă suferea de sindrom post-contuzional.

„Cât a fost mobilizat, copiii au dormit cu mine”, îşi aminteşte Heather. „Timp de vreo doi ani. Uneori mă temeam atât de mult că ar putea păţi ceva, că simţeam că-mi pierd minţile. Apoi, după accident, când a venit acasă, îl trezeam noaptea şi-i spuneam că mi-e prea frică pentru ce ar putea aduce viitorul ca să pot dormi.”

Ca mulţi alţi veterani, David a avut parte de consiliere şi medicaţie din partea Administraţiei Veteranilor, însă Heather, la fel ca multe soţii de veterani, a trebuit să acopere efectele absenţei lui, având grijă de muncile gospodăreşti, precum şi de îndatoririle parentale, câtă vreme David, aşa cum era de aşteptat, şi-a concentrat energiile în reînvăţarea mersului şi a şofatului. „Este un tată şi un soţ minunat”, subliniază Heather. „Atât de răbdător, de sensibil,

de inteligent. Dar a trecut prin multe, iar la un moment dat ne îngrijoram că va trebui să trăiască într-o casă de veterani, pentru că, în funcție de starea lui, pe măsură ce îmbătrâneşte, dar şi a mea, s-ar putea să nu pot avea grijă de el când vom fi trecut amândoi de şaptezeci de ani."

În condițiile acestea, an dificil după an dificil, nivelul de anxietate al lui Heather a tot crescut. „Am suferit de anxietate uşoară încă de pe vremea când eram în liceu", îmi spune. „Îmi amintesc cum, în liceu, mergeam la bibliotecă şi căutam în dicționare expresii precum «cădere nervoasă». Nu cred că aveam mai mult de paisprezece ani." Dar trăirile de-atunci nu erau de nesuportat, astfel că Heather a reuşit să navigheze prin aceste sentimente.

Odată, după ce avea de-acum peste douăzeci de ani şi se muta la New York pentru a merge la primul său loc de muncă, îşi aminteşte că „am fost la o petrecere îmbrăcată într-o rochie magenta şi mi-am dat seama că mă îmbrăcasem complet anapoda. Toată lumea era îmbrăcată în negru". Deşi acesta e un exemplu de anxietate-de-vară – când îți faci griji că vei ieşi în evidență prea mult din cauza hainelor tale – pentru Heather, spune ea, a dus la o „anxietate extremă şi ură de sine. Eram foarte nesigură pe mine şi mă simțeam intimidată de toată lumea". În timpul acelor ani, îmi mai spune, a observat ceva ce nu a mai putut uita: „Am văzut că alți oameni de vârsta mea se simțeau mult mai bine în pielea lor".

Ani la rând a încercat să-şi gestioneze emoțiile, încercând să ignore „zgomotul alb" tot mai intens al anxietății, murmurând mereu în fundalul minții sale. Apoi, ajunsă la 35 de ani, în urmă cu 15 ani, chiar înainte de accidentul lui David – a fost diagnosticată cu distimie, o formă de depresie marcată de o pierdere a interesului pentru viață, precum şi

de tulburare de anxietate generalizată. Un an mai târziu era diagnosticată cu artrită reumatoidă. „Am ştiut că ceva trebuie să se schimbe”, îmi spune. A iniţiat o practică serioasă de yoga care a ajutat-o să-şi calmeze corpul şi mintea, devenind chiar îndrumătoare în metode de reducere a stresului pe bază de mindfulness. A pus şi bazele unui program de curs de mindfulness pentru studenţii de la şcoala sa. „Dacă nu erau yoga, mindfulness şi hrana verde, probabil că nu ajungeam până aici, cu tot ce am avut de dus.”

Înşiruie, fără urmă de autocompătimire, o listă a medicamentelor pe care le ia: medicamente antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS), Pepcid, Plaquenil pentru artrită, Trazodone pentru insomnie, Zoloft pentru depresie şi anxietate. „Am trecut prin atâtea crize cu sănătatea mea, a soţului, iar acum a fiicei mele, că am ajuns să trăiesc aşteptând să se întâmple mereu o urgenţă”, spune. „Chiar şi Ian, fiul nostru, a întâmpinat o grămadă de dificultăţi până să termine liceul. I-a fost diagnosticată o tulburare de învăţare, disgrafie şi ADHD, iar de migrene suferă de ani de-acum. Dar e şi un pianist remarcabil.” Zâmbeşte şi adaugă că „au fost destule chestii de care a trebuit să avem grijă”.

O parte din constelaţia de probleme cu care se confruntă, crede ea, „ţin de genetica familiei, o parte vin din toate necazurile pe care le-am avut, din traume şi stresul accentuat prin care am trecut. Un amestec de factori genetici şi de mediu”.

Heather se simte „un pic rău” numai şi când vorbeşte despre toate acestea, îmi spune când suntem în bucătăria mea. Îşi freacă braţele cu palmele, ca şi cum i-ar fi frig, deşi e o zi toridă. „Braţele mele amorţesc mereu. Sunt prea stresată ca să mănânc, nici cina nu pot s-o pregătesc”, spune. „Ca să

fiu sinceră, tot ce vreau să fac e să mă întind şi să mă uit toată ziua la Netflix. Nu mă descurc cu toate astea. Simt că-mi este afectată şi memoria. Nu-mi amintesc nimic. Uneori, nici o conversaţie normală nu pot să port." Uneori, mai spune, „am o senzaţie cumplită în intestine, ca şi cum cineva mă loveşte în stomac şi trebuie să fug repede la baie. Trăiesc cu sentimentul ăsta teribil că nimic nu va mai fi vreodată cum trebuie".

Cu toate acestea, adaugă, „am abordat mereu problemele pe rând, începând cu cele mai urgente, indiferent de situaţie. Dar ani şi ani m-am întrebat în secret, Oare când mă voi prăbuşi? Cred că a sosit momentul acela".

Şi aşa ajungem la dimineaţa incidentului din căsuţa din copac.

În dimineaţa aceea, în timp ce mătura terasa, s-a gândit: „E prea mult". O durea întreg corpul. Ba chiar şi creierul. „Mă simţeam atât de copleşită de anxietatea asta zdrobitoare care vine la pachet cu tulburări de natură autoimună şi de grijile acute şi confuzia legate de problemele fiicei mele – ca şi cum aş fi soră medicală pentru totdeauna – că pur şi simplu m-am dus să mă ascund." Soarbe o înghiţitură din sucul de kale-morcov-ghimbir. „În căsuţa din copac. Unde am rămas câteva ore. Timp în care familia mea m-a căutat. Iată-mă-s, o femeie matură de cincizeci şi cinci de ani."

În orele petrecute în căsuţa din copac, i-a trecut prin minte, nu pentru prima oară, că „femeile muncesc mult şi au grijă de toţi ceilalţi şi pretindem că suntem bine, chiar şi când nu suntem. Ne ignorăm nevoile pentru atâta amar de vreme, ca să putem creşte copiii ăştia frumoşi". În timp ce vorbeşte îşi îndreaptă părul scurt şi negru de pe tâmple cu degetele. „Iar

ideea e mereu aceeaşi: că toată lumea va fi bine. Vom avea o familie fericită, copiii vor pleca la studii sănătoşi şi bine pregătiți, iar mama îi va susține 100%. Însă apoi, deodată, ei nu sunt bine. Şi nu sunt nici eu bine. Şi asta e ca o rană primordială. Fiica mea suferă atât de mult şi, în ciuda tuturor eforturilor mele, eu nu o pot ajuta. Ea nu e mereu drăguță cu mine, mă trage în toate direcțiile. Familia mea îşi descarcă frustrările pe mine. Toată grija mea de decenii, în care mi-am ascuns oboseala şi durerea pentru a fi alături de ei – am făcut toate astea deoarece am vrut ca ei să fie bine. Cu toate astea, acum toți suferim. Şi nu trebuia să fie aşa."

În dimineața aceea au lovit-o toate acestea şi lacrimile au curs pe fața ei cât a stat în căsuța de lemn putrezit din copac.

„Familia mea spune lumii o poveste", explică mai departe Heather. „Le spunem oamenilor că am artrită şi că fiul nostru suferă de ADHD. Nu povestim nimănui despre greutățile lui Dave sau despre faptul că iau Zoloft, ori că Jane ia Prozac şi că în primul an de studii a trebuit să întrerupă şcoala câteva săptămâni din pricina atacurilor de panică."

„Trăim cu toate acestea în era Facebook Effect, într-o capsulă socială în care oamenii se laudă cu viețile lor perfecte, cu vacanțele şi premiile lor. Noi nu postăm despre ce se întâmplă în casa noastră. Oamenii nu vor să audă astfel de adevăruri."

Recent, când a trebuit să meargă la New York ca să o ia pe Jane, Heather i-a spus unei prietene, care ştie despre atacurile de panică, despre terapie şi despre medicația pe care o ia fata. Răspunsul prietenei a fost: „Oh, Doamne, care mai e drama de data asta?"

„Cu toții suferim”, continuă Heather, „dar Jane suferă cel mai mult, resimțind din plin moştenirea genetică a familiei şi trauma de-a creşte cu doi părinți cu boli cronice şi cu teama că tatăl său va dispărea.”

Heather a văzut în familia ei ce se întâmplă când persoane care suferă de tulburări de natură cerebrală îmbătrânesc. Bunicul ei a murit destul de tânăr cu Alzheimer, iar doi dintre cei trei frați ai tatălui său au suferit de depresie severă. „Am văzut cum li s-a degradat sănătatea psihică şi nu a fost prea plăcut.” Ca şi cum, îmi spune, ai vedea cum se desfac treptat cusăturile unei pături.

„Nu vreau ca viața noastră să o ia în direcția aia. Mi se pare că tulburările cerebrale sunt marea gaură neagră a serviciilor medicale, iar familiile precum a mea sunt blocate în gaura asta.”

„Pare că nu ar exista soluții noi, suntem prinşi în aceleaşi vechi mecanisme: dietă, exerciții, medicamente, terapie cognitiv-comportamentală, terapie dialectic-comportamentală etc. etc.”, spune. „Pur şi simplu nu este suficient. Trebuie să fac cumva ca eu şi familia mea să depăşim punctul ăsta de supraviețuire în care am ajuns.”

E o consolare minoră, spune Heather, dar ştie că într-un fel ei nu sunt singuri – cu siguranță nu sunt singurii care se confruntă cu probleme precum cele ale fiicei. Scoate un număr recent din New York Times din poşeta din piele verde deschis şi pune revista pe masa de bucătărie. E un articol pe care l-am citit deja, despre crizele de anxietate la adolescenții de azi. Articolul a circulat pe la mulți dintre prietenii mei părinți sau educatori.

Heather îşi schimbă ochelarii cu rame de baga cu o pereche de ochelari roşii de lectură şi se uită peste articol. Pune degetul arătător cu manichiură îngrijită pe un paragraf înainte de a mi-l da. Pasajul subliniat vorbeşte despre faptul că numărul tot mai mare de adolescenți care se confruntă cu anxietate, depresie, tulburări de învățare şi de dispoziție afectează şcoli precum cea în care lucrează ea. „La toate conferințele de educație la care particip, aud profesori spunând «Există ceva, ceva masiv şi misterios care se petrece cu elevii noştri, în special cu fetele; fetele noastre nu sunt bine».”

Tendința este absolut evidentă, trebuie să fiu de acord cu Heather.

O tendin**ţă** în cre**ş**tere, de propor**ţ**ii sup**ără**toare

Statisticile la zi legate de depresie şi anxietate la tinerele femei din Statele Unite sunt şocante. Una din şase adolescente au raportat într-unul dintre ultimii ani un episod de depresie clinică.[1] Într-un studiu efectuat între 2009 şi 2014 pe o sută de mii de copii, cercetătorii au descoperit că, la fete, depresia apare mai devreme, adesea pe la vârsta de 11 ani[2]. La 17 ani, un uluitor procent de 36% dintre fete raportează un episod depresiv – adesea marcat de sentimente de „inutilitate, ruşine şi vină, plus insomnie”.[3]

Acestea nu sunt simple episoade în care fetele nu se simt bine. Potrivit National Institutes of Health, în anul 2016, trei milioane de adolescenți cu vârste între 12 şi 17 ani au

suferit unu sau mai multe episoade de tulburare depresivă majoră.[4]

Adică unu din şapte adolescenţi în Statele Unite – din nou, predominant la fete.

Această epidemie afectează şi băieţii, desigur. Numărul băieţilor care suferă de depresie şi anxietate se ridică la aproximativ o treime din cel al fetelor, însă băieţii prezintă mai multe tulburări de învăţare, tulburări din spectrul autist, tulburări de comportament şi tulburări ale deficitului de atenţie (care adesea coexistă cu anxietatea).

În momentul de faţă, încă nu se ştie exact ce anume ar putea alimenta tendinţa aceasta. Nu lipsesc suspecţii de serviciu: să fie generaţia actuală de adolescenţi – numită adesea iGen, de care aparţin şi gemenii lui Heather, Jane şi Ian – afectată negativ de o cultură toxică a reţelelor de socializare? Sunt stresaţi excesiv de sistemul actual al marilor mize, stresului neîncetat şi obligativităţii reuşitei academice? Sau au fost prea protejaţi de către părinţi, aşa încât nu şi-au dezvoltat mecanismele de adaptare necesare supravieţuirii stresului din viaţa reală, fiind prea uşor încurcaţi de mici obstacole sau situaţii pe care nu le pot controla? Şi cât din această tendinţă se datorează diagnosticului general al acestor tulburări?

E un mister tulburător al ştiinţelor sociale contemporane.

Asistarea lui Jane prin dificultăţile adolescenţei sale a fost uneori foarte dureroasă pentru Heather, mărturiseşte aceasta. „Cred că mi-a agravat anxietatea şi propriile probleme medicale.” Adevărul e că Heather a dezvoltat o a doua boală autoimună – Sjogren – după ce Jane a început

să manifeste semnele tulburării psihiatrice. „Stresul lui Jane e stresul meu”, îmi spune.

Chiar şi episodul recent în care Heather a lăsat totul baltă ca s-o aducă pe Jane acasă pentru o vizită de urgență la psihiatru în urma unui atac de panică generalizat, este, conform studiilor recente, destul de comun. Cabinetele de psihiatrie dedicate adolescenților şi centrele private de tratament pentru adolescenți – ceea ce azi se numeşte industria adolescenților tulburați – sunt nemaipomenit de prospere.

Mai precis, 535 de pediatri din cabinete din mici oraşe, precum şi spitale de mari dimensiuni, au raportat în anul 2014 o creştere fără precedent a procentajului de copii cu vârste cuprinse între 6 şi 17 ani manifestând simptome de anxietate şi depresie.[5] Între 2010 şi 2013, procentul copiilor diagnosticați cu tulburare de anxietate a crescut cu un procentaj şocant de 72%, cel al copiilor cu depresie cu 47%, al copiilor cu autism cu 52%, iar al copiilor cu tulburări alimentare cu 29%.[6]

În 2017, doi pediatri de la Vanderbilt au examinat tendințele din 32 de spitale pediatrice din toată țara, descoperind că procentul copiilor şi adolescenților spitalizați pentru gânduri sau acțiuni suicidare s-a dublat în ultimul deceniu. Autorii studiului au concluzionat: „Am constatat că în ultimii doi sau trei ani, un număr tot mai mare de paturi de spital nu au fost folosite pentru copii cu pneumonie... ci pentru copii care aşteptau plasament în urma comportamentului suicidal”.[7]

Desigur, nu doar adolescenții şi copiii suferă; adulții, precum Heather, ajunşi la vârsta de mijloc, acuză în număr tot mai mare probleme de sănătate sau tulburări cognitive.[8]

Procentajul suicidului la adulți a crescut enorm în ultimul deceniu în Statele Unite, ajungând, în 2018, la un maximum înregistrat în ultimii 50 de ani.[9] Deloc surprinzător, odată cu procentajul depresiei a crescut şi cel al adicțiilor. Doar în anul 2017, 52 000 de americani au murit în urma supradozelor de heroină.[10]

Alzheimerul reprezintă, bineînțeles, o altă criză de sănătate publică. Astăzi, cinci milioane de americani cu vârsta peste 65 de ani, adică unu din nouă adulți, suferă de Alzheimer. Şi, dacă îmbătrânirea populației americane joacă un rol în aceste cifre, acest aspect nu influențează faptul că tot mai mulți americani dezvoltă boala la vârste tot mai mici, această tendință fiind denumită Alzheimer cu declanşare timpurie.

Dar ce anume provoacă Alzheimerul timpuriu, stresul vârstei de mijloc, depresia, dependența, suicidul şi epidemia de anxietate debilitantă la adolescenți?

Şi ce caută micile celule roşii microgliale în toată discuția asta?

Răspunsurile sunt deopotrivă de revoluționare şi de surprinzătoare, oferindu-ne o nouă viziune asupra creierului, una ce promite să ajute familii precum cea a lui Heather să descopere noi paliere de tratament şi recuperare.

Capitolul 7

O epidemie modernă de tulburări cerebrale

Dori Schafer, „fiica ştiinţifică" a lui Beth Stevens şi „nepoata ştiinţifică" a lui Ben Barres, este o cercetătoare implicată, cu picioarele pe pământ, care a pătruns în scena ştiinţifică în urmă cu zece ani ca tânără cercetătoare în laboratorul lui Stevens şi care a făcut muncă de pionierat în tehnicile de imagistică cu ajutorul cărora s-a demonstrat că microgliile distrug sinapse, este astăzi un om de ştiinţă în toată puterea cuvântului, recunoscut şi premiat. Schafer este profesor de neurobiologie la Facultatea de Medicină a Universităţii din Massachusetts, unde continuă să studieze rolul microgliei într-un spectru larg de tulburări din toate categoriile de vârstă[23].

O întreb pe Schafer – primul om de ştiinţă care a observat la microscop distrugerea sinapselor de către microglii – dacă, în opinia ei, noua ştiinţă a microgliei ne oferă informaţii noi despre numărul tot mai mare de tulburări neuropsihice, neurodegenerative şi de neurodezvoltare pe care le întâlnim la atât de multe grupe de vârstă.

---

[23] Dr. Dori Schafer a primit bursa Young Investigator Grant pentru 2017-2019 din partea Brain & Behavior Research Foundation, o organizaţie nonprofit ce finanţează cercetarea în sănătatea mintală; precum şi premiul Child Health Research pe 2016-2018 de la Charles H. Hood Foundation.

Schafer e de acord că e o întrebare crucială a timpurilor noastre, o întrebare pe care oamenii de ştiinţă abia acum încep să şi-o pună. „Abia încercăm marea cu degetul în ceea ce priveşte efectele de mediu ale modernităţii asupra sănătăţii mentale", admite ea. „Şi, odată ce ne punem această întrebare, trebuie să ne întrebăm de asemenea cum afectează mediul de azi microgliile." Există ceva în mediul nostru de viaţă care împinge aceste mici celule să emită mai mulţi factori inflamatorii şi, potenţial, să distrugă mai multe sinapse – ducând la apariţia bolilor?

„Microgliile sunt cu noi dintotdeauna, chiar dacă abia acum începem să le înţelegem rolul în sănătatea mintală", explică ea. „Deci, asta nu s-a schimbat."

Factorul genetic joacă, desigur, un rol în cazul persoanelor care sunt mai predispuse la dezvoltarea anumitor boli în decursul vieţii lor. Oricare ar fi genele care au făcut ca Heather să prezinte o probabilitate mai mare de a dezvolta distimie, tot ele au sporit riscurile fiicei sale, Jane, de a suferi de anxietate.

Însă e adevărat că nu există epidemii genetice. Pentru că genele pur şi simplu nu se modifică atât de rapid, în timpul unei singure generaţii. Genetica nu poate reprezenta unica explicaţie a acestor tendinţe în creştere.

Până la un punct, subliniază Schafer, ratele mai mari de diagnostic joacă de asemenea un rol – astăzi există mai mult personal medical pregătit să identifice tulburări psihiatrice şi adicţii la pacienţi şi să intervină cât de timpuriu posibil, la fel cum există mai mulţi pediatri atenţi la tulburările neurocognitive şi neuropsihiatrice la copii şi adolescenţi. Şi, pe măsură ce tot mai mulţi americani ajung la vârste mai înaintate, eforturile de sănătate publică ne-au educat în

ceea ce priveşte Alzheimerul. Motiv pentru care tot mai mulți americani ajunşi la vârste mai înaintate sunt diagnosticați mai din timp.

Dar nici ratele mai bune de diagnosticare nu pot explica prin ele însele aceste tendințe uimitoare.

Aşadar, dacă microglia nu s-a modificat, nu există epidemii genetice, iar ratele de diagnostic nu pot explica de unele singure tendințele în creştere, atunci care să fie explicația?

„Mediul în care trăim s-a modificat considerabil într-un interval de timp foarte restrâns", spune Schafer, cu un zâmbet larg şi luminos şi părul blond deschis căzut pe umeri. „Dieta noastră a cunoscut schimbări uriaşe în ultima sută de ani, iar noi am fost expuşi mult mai multor substanțe chimice în atmosferă – ca să nu mai vorbim de abundența factorilor de stres din viața de zi cu zi." De pildă, mai spune ea, „ştim că tinerii, în special fetele, sunt expuşi unei presiuni psihologice imense în cultura noastră, iar această presiune este de dată recentă".

De exemplu, continuă Schafer, „când încep să crească, fetele primesc mereu sugestii despre cum ar trebui să arate corpul lor şi care sunt rolurile genului lor. De asemenea, suntem mereu cu garda sus, observând exemple de hărțuire sexuală la şcoală, la locul de muncă, şi vedem cum sunt femeile reprezentate în media. Fetele îşi fac mereu griji că nu se ridică la înălțimea aşteptărilor sau că nu sunt în siguranță în societatea noastră".

Dată fiind ubicuitatea rețelelor de socializare în lumea digitală de azi, multe fete sunt expuse acestor factori cronici de stres psihosocial – un şir nesfârşit de poveşti despre incidente violente în care sunt implicate femei, despre

inegalitatea perpetuată la adresa femeilor, dar şi comentarii critice față de imaginea corpului feminin. De multe ori fetele fac față singure acestui tip de stres, deoarece în societatea contemporană ne lipseşte adesea conexiunea comunitară mai amplă ori legăturile de familie apropiate, care ar putea funcționa ca un tampon împotriva efectelor stresului.

„Ştim că stresul cronic modifică corpul şi creierul", adaugă Schafer.

Toate aceste expuneri la toxicitate, spune mai departe, „duc la evenimente imunitare periferice care afectează creierul şi viceversa. Interesant e că aceste evenimente nu afectează doar creierul, ci şi microglia".

Parte din problema elucidării acestei tendințe vine din „dificultatea de-a numi un singur eveniment de mediu care ar putea fi răspunzător". În schimb, nenumărați declanşatori – expunerea la substanțe chimice din mediu, diete nesănătoase, factori de stres cronic – se adună, afectând răspunsul imunitar microglial al creierului într-o manieră cumulativă, care poate conduce la şi mai multă inflamație galopantă şi, în timp, la mai multe sinapse distruse.

Ştim şi că microgliile comunică cu celulele sistemului imunitar al corpului. La fel cum ştim că microglia este foarte uşor activată pentru a produce neuroinflamație ori pentru a consuma sinapse, de către aceiaşi stimuli care generează inflamație în corp.

Ne întrebăm, aşadar, de ce microgliile, care ar trebui să funcționeze drept celule imunitare protectoare ale creierului, se metamorfozează atât de dramatic în atât de multe cazuri, încât ajung din îngerii gardieni ai creierului, temute celule

asasine, în decurs de doar câteva generații? Ei bine, pentru a răspunde la întrebare trebuie să facem o mică excursie înapoi în timp.

Microbi, patogeni şi comportament uman

Să ne imaginăm că ne-am întors în timp cu aproximativ cinci sute de ani, până în anul 1500, şi trăim într-un mic sat feudal undeva în Europa, unde bolile infecțioase, cum ar fi tusea convulsivă, pojarul şi tuberculoza (care avea o rată a mortalității de 50% cândva), îşi fac adesea apariția în aşezările umane. Mulți copii nu ajung la vârsta maturității.[1]

Dacă satul tău e atacat de tuberculoză şi ai ghinionul să te infectezi, sistemul tău imunitar va începe imediat să pună la treabă celule imunitare inflamatorii care să lupte cu infecția. Nivelul citokinelor inflamatorii din corp ar creşte vertiginos.

Nu e o surpriză să afli că în acest moment şi celulele microgliale din creier activează un răspuns inflamator.

Aici lucrurile devin cu adevărat interesante. Biologii specializați în evoluție cred că celulele microgliale au un motiv pe cât de specific, pe atât de important – şi util – pentru declanşarea unui atac imunitar în creier ori de câte ori corpul se îmbolnăveşte. (Nu pentru a lupta cu patogenii sau virusurile în sine – infecțiile fizice trimit semnale imunitare de alertă spre creier, care la rândul său inițiază inflamația neuronală, chiar dacă infecția nu trece la țesuturile cerebrale.)

Se pare că celulele microgliale au dezvoltat abilitatea de-a iniția un atac imunitar în creier pentru a te ajuta să te vindeci şi pentru a te proteja pe tine şi familia ta.

Să revenim la analogia satului atacat de tuberculoză. Să presupunem că te numeri printre cei câțiva norocoşi şi începi, treptat, să-ți revii de pe urma bolii. Încă te afli în convalescență, dar există semne că vei învinge boala. Vei supraviețui. Dar tu continui să te simți oribil chiar şi după ce sănătatea fizică a început să se îmbunătățească. Simți o oboseală ca o torpoare şi un sentiment de disperare. Funcțiile psihomotorii sunt afectate (ți-e greu să te mişti, chiar dacă e vorba de o acțiune precum pieptănatul). Simți un fel de groază fără nume şi un disconfort de care nu reuşeşti să te scuturi. Ai vrea să te faci covrig, să te ascunzi sub pături şi să te odihneşti pentru totdeauna.[2] Simți toate acestea chiar şi după ce corpul începe să învingă boala, deoarece microglia încă inundă creierul cu substanțe inflamatorii, provocând modificări în circuitele neuronale, care la rândul lor provoacă modificări de comportament, până în punctul în care îți pierzi interesul pentru viață – starea de anhedonie.

Cu alte cuvinte, pe lângă simptomele fizice ce acompaniază tuberculoza, acum prezinți şi ceea ce medicii numesc „comportament de boală". Creierul tău continuă să fie în formă proastă, deşi corpul se face tot mai sănătos. Te simți încă prea obosit pentru a te spăla pe față măcar sau a te îmbrăca. Te simți deprimat, nemotivat, obosit, adormit şi îți este greu să te concentrezi.

Aşa că-ți petreci mare parte din zi în pat.

Din nou, motivul pentru care te simți deprimat şi lipsit de motivație îl constituie microglia. Când eşti bolnav, microglia

produce inflamație, așa încât pierzi interesul de a trăi pe deplin viața.

Iar acesta e un truc destul de șmecher al evoluției.

Chiar și după ce ai început să-ți revii, încă nu simți că te poți mișca în voie, că poți socializa sau că te-ai putea implica în activitățile care te interesează în mod obișnuit. Iar acesta înseamnă că sistemul tău imunitar poate folosi toate resursele corpului pentru vindecare. Grație acestui răspuns imunitar robust, îți revii mai repede. Dar asta îi ajută și pe semenii tăi: rămânând în pat, scad șansele de-a împrăștia microbi. Copiii, surorile și verișorii tăi au mai multe șanse de supraviețuire, ceea ce le permite să transmită mai departe genele pe care le împărtășiți cu toții. Retragerea ta socială minimizează și probabilitatea de a te expune altor agenți patogeni din mediu.

Din momentul în care te simți suficient de bine și de sănătos, mental și fizic, pentru a-ți relua activitățile zilnice, cum ar fi munca câmpului sau comerțul cu produse, nu mai trebuie să redirecționezi energie pentru vindecare.

Dacă ești copil și supraviețuiești, apuci să crești mare, ai copii la rândul tău și transmiți mai departe răspunsul imunitar viguros la acest patogen odată cu genele tale, care îi va ajuta pe copiii tăi să supraviețuiască[24].

---

[24] Comportamentul de boală ca răspuns la patogeni a jucat un rol esențial în evoluția noastră ca ființe umane. E foarte interesant că multe alte animale, inclusiv păsări din specii sociale, nu manifestă acest tip de comportament. Acestea par să fie perfect sănătoase, până în momentul în care pică din picioare.

Perioadele scurte de depresie indusă de microglia, adică „comportamentul de boală”, îți pot salva viața, precum şi viața rudelor tale.

Aceasta este, după cum bine ştim, o poveste clasică de selecție naturală.

Ce e complet nou aici e faptul că acum neuroimunologii şi-au dat seama nu doar că sistemul nostru imunitar a evoluat împreună cu microbii şi agenții patogeni, ci şi că această co-evoluție le-a conferit strămoşilor noştri nişte beneficii, grație răspunsului glial fin reglat din creier, care ne-a influențat în mod profund comportamentul social.

Sistemul imunitar al strămoşilor noştri a primit o „educație superioară” pentru a putea răspunde în maniere inteligente din punct de vedere social unui mediu bogat în agenți patogeni.[3] Şi tocmai microglia e cea care ne-a oferit mare parte din avantajul nostru evoluționist în ceea ce era cândva o lume abundentă în microbi şi patogeni.

Astăzi, în aşezările noastre urbane şi suburbane de secol XXI, nu mai suntem amenințați de atât de mulți patogeni. Infecții precum tuberculoza sunt tot mai rare. (Iar la momentul scrierii acestei cărți, pare că reuşim, din fericire, să ținem sub control epidemiile şi pandemiile.) În general, trăim într-un mediu cu mult mai steril. Nu ne mai ies în cale aceiaşi microbi ca odinioară, pentru că nu mai dormim direct pe pământ, nu mai săpăm cu mâinile după rădăcini în soluri bogate în microbi (chiar şi atunci când ne cultivăm singuri legumele, dintr-o varietate de motive ce țin de mediu, solul din zilele noastre e mult mai steril decât înainte).

Aceasta e şi o veste bună, dar şi una mai puțin bună. Mulți dintre microbii care au evoluat alături de noi în mediul nostru natural au avut grijă să ne țină ocupat şi activ în sensuri sănătoase sistemul imunitar[25].

Prea curat şi prea murdar, în acelaşi timp

Poate că lumea în care trăim nu mai e suprasaturată cu vechii patogeni, dar nu înseamnă că trăim într-un mediu „prea curat".

---

[25] Acesta este motivul pentru care o metodă de tratament a bolilor autoimune e cunoscută drept terapie helmintică şi implică introducerea intenţionată în tractul intestinal al pacientului a unor paraziţi intestinali inofensivi, helminţii. Omul a evoluat împreună cu aceşti viermi în mediul natural, astfel încât sistemul nostru imunitar îi recunoaşte ca pe nişte duşmani vechi şi familiari – şi ştie ce să facă cu ei. În medicina modernă, medicii folosesc aceşti viermi pentru a reorienta un sistem imunitar confuz şi hiperactiv în direcţia lor, în loc să atace ţesuturile corpului, ajutând uneori la diminuarea simptomelor în cadrul anumitor boli autoimune cum e astmul. Studiile pe animale au arătat că, atunci când şobolanii nou-născuţi sunt expuşi infecţiilor bacteriene, nivelul citokinelor inflamatorii creşte, provocând neuroinflamaţie de natură microglială.[4] Aceşti şobolani dezvoltă mai târziu în decursul vieţii dificultăţi cognitive, de învăţare şi memorie. Dar atunci când cercetătorii introduc în corpurile lor helminţi, şobolanii expuşi infecţiei nu mai dezvoltă tulburări cognitive. Prezenţa viermilor protejează creierele şobolanilor nou-născuţi, împiedicând microglia să intre într-o stare de răspuns inflamator.

În lumea de azi, sistemul nostru imunitar nu se mai întâlneşte cu patogenii, microbii şi invadatorii naturali pe care strămoşii noştri îi cunoşteau prea bine. Totodată, suntem asaltați de invadatori noi, complet necunoscuți, produşi de om, care ne bombardează din toate direcțiile. Ceea ce înseamnă că trăim într-un mediu de potențiale „pericole" cu mult diferite de cele alături de care am evoluat. Coexistăm într-o supă chimică compusă din toxine artificiale: optzeci de mii de substanțe chimice ce nu au fost niciodată testate pe sistemul imunitar uman, şi cu atât mai puțin pe sistemul imunitar al creierului. Şi totuşi, aceste substanțe chimice sunt aprobate de autorități pentru a fi folosite în obiecte cu care intrăm în contact zi de zi: substanțe ignifuge pentru mobilă şi covoare, dioxinele din gazele de eşapament, perturbatori de endocrine în produsele cosmetice, plastifianți în jucăriile copiilor, substanțe pesticide în grădinile, fermele şi întreaga noastră agricultură, ca să numim doar câteva.[5]

Iar problema nu se rezumă la aerul pe care-l respirăm sau la produsele pe care le aplicăm pe piele. Şi dieta noastră s-a modificat. Comparativ cu strămoşii noştri, noi consumăm cantități considerabile de alimente procesate pline de aditivi, conservanți şi alte ingrediente artificiale care pot deruta şi mai mult sistemul imunitar.

Mulți dintre aceşti declanşatori de secol XXI pot produce răspuns inflamator la cote înalte, pregătit de defensivă generală.

Ca să continuăm cu analogia satului medieval, e ca şi cum comunitatea ta e de-acum obişnuită cu conflictele dintre satul tău şi comunitățile războinice din vecinătate. Tu şi camarazii tăi ştiți exact cum să răspundeți atacurilor acestora.

Însă dintr-odată sunteți atacați cu metode absolut noi – bombe şi tancuri pentru care nu sunteți pregătiți – din toate direcțiile.

Sistemul imunitar pur şi simplu nu poate să facă față.

Când microglia îşi iese din minți

Atunci când sistemul imunitar e confruntat cu nenumărați declanşatori pe care nu-i recunoaşte, celulele T, celulele albe şi microgliile pot fi copleşite. Ne putem imagina că aceste celule, care se străduiesc să răspundă fiecărei nanosecunde de viață modernă, se află într-o stare de confuzie accentuată: „Ce se petrece aici? Suntem în siguranță sau nu? Sunt prieteni sau duşmani? Ar trebui să răspund acestei amenințări? Sau poate nu?”

Sistemul imunitar, care nu are la dispoziție niciun manual de evoluționism, ar putea de la un punct încolo să răspundă la absolut tot.

Iar de-aici încolo sistemul imunitar şi microgliile vor face şi mai multe erori, o vor lua razna şi vor produce şi mai multă inflamație şi boală.

Semnalele despre care vorbeşte Jony Kipnis – ce trebuie transmise într-o coregrafie perfectă între celulele T când acestea trimit mesaje de alertă prin căile imunitare limfatice ale creierului – încep deodată să dea erori. Multe erori.

În corp, când sistemul imunitar este suprasolicitat şi apar erori de semnalizare, celulele noastre imunitare pot începe să atace țesuturile şi organele. În creier, când sistemul imunitar e suprasolicitat, sau când microglia primeşte semnale eronate, celulele microgliale încep să producă substanțe inflamatorii şi să distrugă sinapsele care ne dau rezistență mentală, speranță, bucurie şi o claritate a minții.

Este un singur super-sistem, conectat prin magistrala imunității cerebrale, de aceea, când corpul este copleşit, creierul poate deveni la rândul său copleşit. Aceleaşi toxine din mediu, substanțe chimice şi alimente procesate care sunt catalizatorii bolii în corp pot determina microgliile să lanseze un atac imunitar asupra creierului.

Nu e uşor de înțeles. Iar lucrurile abia de-acum, cred eu, devin şi mai interesante. Aceste informații ne oferă o lentilă complet nouă prin care putem găsi un sens în epidemia actuală de tulburări psihiatrice la adolescenți şi adulți.

Dar nu aşa cum ne-am aştepta.

Depresie şi anxietate: epidemia unui factor patogen social?

Potrivit doctorului Charles Raison, profesor de dezvoltare umană şi studii familiale la Facultatea de Ecologie Umană şi la Departamentul de Psihiatrie al Universității din Wisconsin (Madison), şi unul dintre cei mai importanți neuroimunologi de azi, felul în care am evoluat alături de microbi şi patogeni

cântăreşte foarte mult în înțelegerea epidemiei contemporane galopante de depresie, anxietate şi suicid[26].

După cum explică Raison, co-evoluția sistemului nostru imunitar alături de patogeni a dus la ceea ce el numeşte o „nepotrivire de evoluție" cu viața din timpurile moderne. În mai multe sensuri.

Ca să extindem analogia noastră cu satul medieval, să spunem că mergi pe un drum de lângă satul tău, cu un iepure pe care tocmai l-ai vânat pentru cină pe umăr. Pe drumul împădurit te întâlneşti cu un lup. În prima fracțiune de secundă în care vezi lupul, hormonii inflamatorii de stres ai corpului tău intră în hiperactivitate. Intri în sistemul

[26] Această nouă perspectivă asupra legăturii evoluționiste dintre depresie şi răspunsul imunitar se datorează în mare măsură cercetărilor lui Raison şi dr. Andrew Miller., director al programului imunologiei comportamentale în cadrul Departamentului de Psihiatrie şi Ştiinţe Comportamentale la Universitatea Emory.

„luptă-sau-fugi” – poți să fugi de lup sau poți să lupți cu el[27].

Astfel de interacțiuni de tipul luptă-sau-fugi declanşează un răspuns inflamatoriu fizic viguros. Dar, după cum explică Raison, nivelul substanțelor inflamatorii creşte şi din pricină că interacțiunile intense pot duce adesea la accidente şi răni deschise. „În tot timpul evoluției, stresul a fost un indicator precis al riscului la infecție sau chiar moarte”, spune acesta.

În definitiv, dacă ai luptat cu un lup, probabil că ai fost zgâriat sau muşcat. Dacă te-ai bătut cu un consătean, probabil că te-ai ales cu un par în cap. Şi e destul de sigur că patogeni cu rol infecțios au pătruns prin rănile tale. De aceea, când intri în conflicte, sistemul tău imunitar devine hiperactiv, pentru a reuşi să elimine patogenii care îşi fac apariția de obicei în urma conflictelor ce implică stres.

Acelaşi lucru se întâmplă dacă ai avut parte de stres social în satul sau tribul tău, suficient încât corpul tău să

---

[27] Iată cum funcționează sistemul imunitar: dacă lupți cu lupul, intervine sistemul nervos simpatic. Corpul şi creierul îți sunt inundate de adrenalină: brațele şi picioarele devin dintr-odată mai puternice şi mai rapide. Să presupunem că eşti învingător în această confruntare. Cât pe-aci! Când deja ai ajuns înapoi cu bine la căsuța ta şi le spui celorlalți povestea în timp ce mâncați o tocană fierbinte de iepure, răspunsul tău la stres începe să revină la normal, pe măsură ce sistemul nervos parasimpatic preia comanda. Astfel am evoluat, în timp, în tandem cu factorii de stres emoțional, pentru a ne apăra de o lume înțesată de prădători: intrând şi ieşind din cele două emisfere ale „ciclului stresului”, devenind brusc super activați, puternici şi mai atenți, atunci când e nevoie, pentru a reveni la o stare sănătoasă de relaxare şi homeostază, pe măsură ce factorii de stres dispar.

primească semnale pentru declanşarea unui răspuns imunitar inflamatoriu sporit. Pentru că, în decursul evoluției, stresul social a dus adesea la confruntări fizice, care la rândul lor înseamnă răni şi infecții, ori poate ostracizare, care e sinonimă cu lipsa alimentelor, a adăpostului şi cu pierderea protecției familiei sau tribului tău. Adică a fi expus forțelor naturii, prădătorilor şi membrilor ostili ai altor triburi – neprotejat – şi prin urmare, de multe ori mai expus rănilor şi agenților patogeni infecțioşi.[6] Simpla percepție a unui potențial stres era deja un avertisment timpuriu în urma căruia sistemul imunitar pregătea combaterea unei infecții.

În timpurile noastre, explică Raison, „în lumea modernă, când stresul activează inflamația, răspunsul e cel corect, doar că, adesea, e manifestat în mod incorect şi fără scop". În lumea modernă, spre deosebire de viața de „țăran", nu intrăm în mod normal în contact cu lupi şi nu ajungem să ne batem cu pumnii sau cu armele. Iar asta, explică el, creează „nepotrivire de evoluție. Cei mai mulți factori de stres dintre cei cu care ne confruntăm astăzi şi care activează răspuns inflamatoriu nu mai prezintă riscul de infecții, aşa încât plătim prețul inflamației fără a primi beneficii compensatorii".

Studiile curente ne spun că în lumea de azi, chiar şi posibilitatea unor amenințări psihologice sau emoționale – cum ar fi gândurile legate de o factură încărcată, ori reluarea mentală a unor certuri cu prietenii, şefii sau partenerii la ore după ce acestea au avut loc – pot declanşa reacție de inflamație fizică. În lumea modernă, explică Raison, activăm mereu răspunsul la stres şi solicităm sistemul imunitar fără beneficiul eliberării.

Să adăugăm la toate acestea şi o a doua nepotrivire de evoluţie: astăzi nu mai suntem expuşi panopliei de microorganisme şi paraziţi alături de care am evoluat. „Multe aspecte ale lumii moderne, de la antibiotice, la refrigerare şi suprafeţe pavate, au reconfigurat relaţia noastră cu lumea microbiană în moduri ce ne-au redus contactul cu un număr semnificativ de microorganisme", spune Raison[28].

În lumea mai aseptică de azi, sistemul nostru imunitar confuz, care nu mai e angajat în dansul său tradiţional cu patogeni şi microbi recognoscibili, caută mereu ceva familiar care să umple golul. Iar factorii de stres social-emoţionali, crede Raison, reuşesc să umple acest gol.

Ceea ce înseamnă că, în lumea modernă, microglia răspunde factorilor de stres emoţionali ca şi cum aceştia ar fi patogeni biologici.

---

[28] Raison arată că multe dintre aceste microorganisme au avut rol benefic şi efecte antiinflamatorii puternice când erau în contact cu corpurile noastre. Un astfel de microorganism, de exemplu, Mycobacterium vaccae, o bacterie antiinflamatorie, „are efecte anticancer şi probabil şi antidepresive".[7] Administrarea de M. vaccae la şoareci a redus comportamentul inflamatoriu iniţial al microgliei, sporind şi acţiunea factorilor antiinflamatorii în hipocamp. M. vaccae a prevenit şi sporirea stresului în anxietate, reducând comportamentele anxioase. Aceste rezultate sugerează că M. vaccae atenuează efectele neuroinflamatorii şi comportamentale asupra creierului, contribuind la sporirea rezilienţei la stres. Cu toate acestea, în lumea modernă, nu mai intrăm în contact cu mulţi dintre microbii benefici sau mai puţin benefici alături de care am evoluat în timp. Iar aceasta modifică şi răspunsul sistemului nostru imunitar la factorii de stres cotidieni şi la toxinele de zi cu zi în moduri pe care abia începem să le înţelegem.

Ne-am trezit, dintr-odată, cu o problemă foarte serioasă. Sistemul nostru imunitar confuz vede în aceşti factori de stres generalizaţi ai lumii de secol XXI ameninţări patogene şi eliberează în mod cronic, spune Raison, „citokine inflamatorii cu impact asupra neurotransmiţătorilor şi neurocircuitelor”.[8]

Bun, să revenim încă o dată la satul nostru imaginar. Dacă ai căzut la pat în coliba ta, iar microglia din creierul tău a răspuns infecţiei din corp provocând modificări ale circuitelor cerebrale ce te-au făcut să nu-ţi doreşti altceva decât să stai cu pătura pe cap – ei bine, asta te-a protejat. Pe tine, familia, copiii şi viitorii tăi copii.

Similar, dacă ai fi simţit ameninţarea excluderii sociale ori de altă natură sau dacă ai fi intrat în stare de conflict deschis cu cineva din propriul trib sau din alte triburi, ori poate cu prădători, răspunsul imunitar sporit te-ar fi ajutat, temporar, să supravieţuieşti.

Aşa ar trebui să funcţioneze răspunsul la stres: intrăm în starea de luptă-sau-fugi şi generăm o reacţie imunitară accentuată pentru a face faţă unei urgenţe, iar după ce ameninţarea a trecut, sistemul imunitar revine la homeostază. În situaţiile acutizate, cum ar fi confruntarea fizică, inflamaţia este de bun augur – corpul se pregăteşte să lupte cu patogeni în cazul în care te-ai ales cu răni. După luptă, apare relaxarea. Dar în lumea de azi, factorii de stres social – poate cu atât mai mult factorii de stres specifici reţelelor de socializare – pot fi constanţi, aşa încât nivelul citokinelor inflamatorii rămâne ridicat, având potenţialul de-a declanşa acţiuni ale microgliei ce pot contribui la depresie.[9]

În lumea noastră – în epoca informației digitale – în care microglia are hiper-răspunsuri cronice la factori de stres emoțional, starea de răspuns e mereu activată, fără oportunitatea de a se stinge şi a reveni la homeostază, aşa cum ar fi normal.

Iar apoi, dintr-odată, ceea ce era cândva un răspuns evoluționist util în a te proteja de patogenii din jurul tău, astfel încât tu şi cei dragi ție să trăiți o viață mai bună, mai sigură şi mai sănătoasă, îşi pierde scopul utilitar.

Chiar dimpotrivă. Atunci când microglia interpretează greşit „amenințările" şi începe să atace sinapsele de care avem nevoie pentru a ne da jos din pat, a ne îngriji de noi înşine şi a ne simți suficient de bine cu noi şi viețile noastre încât să ne dorim să participăm în lume – acțiunile sale nu ne ajută să supraviețuim unor factori de stres. De data aceasta, microglia ne sabotează, împiedicându-ne să facem paşii şi acțiunile necesare pentru a ne recupera şi a prospera.

După cum spune Raison, acest nou răspuns al imunității cerebrale la factori de stres social ca şi cum aceştia ar fi patogeni biologici duce la „comportamente depresive şi anxioase slab adaptate funcționării în societatea modernă".

E destul de logic ca, pe măsură ce noi continuăm să copleşim capacitatea evoluționistă a sistemului nostru imunitar de-a face față factorilor de stres toxic din secolul XXI, numărul tulburărilor de natură cerebrală să crească.

O altă ecuație A + B = C cât se poate de simplă.

A (Tulburările creierului sunt tulburări ale conectivității generate de interacțiunile dintre microglii şi neuroni.)

+

B (Ca răspuns la nepotrivirea evolutivă cu declanşatorii din mediul modern, microgliile interacționează diferit cu neuronii, distrugând sinapse şi provocând inflamație.)

= C (Neuroinflamația provocată de microglii joacă un rol semnificativ în numărul crescând de azi al tulburărilor de conectivitate cerebrală şi psihiatrice.)

Am putea, de pildă, aplica această nouă perspectivă pentru a înțelege mai bine procentele în creştere ale depresiei în rândul bărbaților tineri şi de vârstă mijlocie şi factorii de stres social pe care aceştia îi au de înfruntat. Acesta e un exemplu al acestei teorii. Incertitudinea economică pe care mulți bărbați o resimt astăzi în cadrul unei clase mijlocii tot mai firave, pierderea locurilor de muncă calificată, absența plaselor de siguranță sociale, cum ar fi accesul la educație superioară, pensionarea şi asigurarea medicală – combinate cu expectanțele culturale, conform cărora bărbații ar trebui să fie puternici, să nu cedeze la stres şi să asigure traiul familiilor lor – sunt factori de presiune socială enormi şi adesea neîntrerupți. Toți aceşti factori de stres social, afirmă la unison experții, joacă un rol în creşterea procentelor depresiei, adicțiilor şi suicidului la bărbați.[10]

Fetele la ananghie

Dacă tot a deschis Dori Schafer subiectul epidemiei contemporane de depresie, anxietate, tulburări de dispoziție şi alimentație la adolescente, să revenim la fete ca prim exemplu prin care să ilustrăm această ipoteză.

Heather, de exemplu, când rememorează anii de liceu ai fiicei sale, îi descrie ca pe o perioadă de stres accentuat, ba chiar de pericol. În şcoala gimnazială şi în liceu, Jane, la fel ca multe alte fete, era inundată cu mesaje negative şi/sau sexiste pe rețelele de socializare, îşi aminteşte Heather. „Odată cu gimnaziul, fetele au început să se compare mereu unele cu celelalte pe rețelele de socializare. Jane ne arăta ce postau celelalte fete – mesaje ale urii de sine, ori dimpotrivă, imagini stilizate şi complet nerealiste." Retrospectiv, spune Heather, „acum îmi doresc să-i fi limitat mai mult timpul petrecut pe aceste rețele. În anii aceia a dezvoltat o tulburare de alimentație şi o tulburare de anxietate. Ştiu că au avut un efect negativ asupra sa".

Baia zilnică de Insta, F'Insta şi Facebook Effect poate fi demoralizantă pentru o adolescentă care încearcă să-şi croiască o identitate unică, căutând totodată să aparțină de tribul fetelor. Potrivit lui Raison, aceasta este o „nepotrivire evolutivă clasică". În vremea vânători-culegătorilor, explică acesta, „semnalele ostracizării iminente trebuiau luate foarte în serios, întrucât respingerea de către grup însemna moarte. De unde şi groaza pe care respingerea sau marginalizarea, fie şi pe rețelele de socializare, o produc astăzi, deşi aceste sentimente sunt nerealiste ca răspuns la situațiile reale" din zilele noastre. Cercetătorii specializați în traumă care studiază efectele experienței adverse în copilărie asupra corpului şi creierului numesc acum rețelele de socializare – la fel ca stresul de natură şcolară – printre

experiențele adverse majore cu care se pot confrunta copiii de azi.[11]

Ca profesoară, Heather a văzut cum, începând de la pubertate, fetele sunt înconjurate de mesaje din media care le îndeamnă să se compare cu imagini ale perfecțiunii feminine dezinvolte. Nu e ca şi cum fetele nu ar sesiza implauzibilitatea biologică a acestor imagini. Dacă nu te încadrezi în normele imposibile – cu forme, frumoasă – dacă eşti prea grasă, prea plată, prea slabă, atunci nu te poți compara cu idealul. Dacă te încadrezi în norma imposibilă, atunci bărbații te vor dori şi te vor obiectifica. Simpla apartenență la genul feminin înseamnă potențiale hărțuiri sexuale sau chiar atacuri; statistica confirmă, iar ziarele sunt pline de ştiri despre femei asaltate sexual de bărbați puternici. Dacă deschizi gura, tot ce spui se poate întoarce împotriva ta. Fie că eşti dezirabilă din punct de vedere fizic, fie că nu, te temi mereu că ai putea face ceva greşit, ceva ce ar putea duce la ostracizare. Acest sexism cultural – sentimentul cronic al amenințării – este întipărit în trauma psihică cu care multe fete trebuie să trăiască în fiecare zi.

Pe de altă parte, băieții sunt bombardați cu versiunea lor de mesaje care prezintă standarde imposibile drept masculinitate dezirabilă. Unii băieți cresc cu o idee depăşită, ba chiar sufocantă de masculinitate, ce asociază bărbăția cu forța fizică, agresivitatea şi puterea asupra celorlalți, ajungând să se maturizeze crezând că nu au voie să exprime tandrețe, frică sau suferință fără a-şi pierde instantaneu caracterul masculin. Acest fapt îi poate face pe băieți – cu atât mai mult dacă sunt hărțuiți acasă sau la şcoală pe motiv că nu sunt suficient de duri – să se simtă ostracizați şi izolați, adică în afara „tribului”. Unii băieți se vor izola, prin urmare, nutrind uneori chiar resentimente furioase.

Totodată, observă Heather din perspectiva de profesoară, atât fetele, cât şi băieţii „se agită mereu online în legătură cu facultatea la care vor merge, ajungând să facă obsesii pentru note, activităţi, sport şi calificative suficient de bune în comparaţie cu ale celorlalţi tineri. Şi se consumă şi în legătură cu viaţa socială. Ei observă pe reţelele sociale atunci când sunt lăsaţi pe dinafară. Sentimentul că nu ne putem compara cu ceilalţi sau că nu suntem suficient de buni pentru a fi incluşi în viaţa socială devine o problemă în sine. Când aşa ceva se întâmplă, nu mai poţi s-o iei de la capăt a doua zi". Toate acestea, spune Heather, „îi fac pe copii să-şi piardă perspectiva, astfel că, în loc să perceapă ceva dificil din prezent ca fiind doar un eveniment negativ temporar, totul ajunge la un nivel cu totul diferit de toxicitate. Atunci când nu te poţi scutura de un sentiment de ruşine, vină sau lipsă de valoare, începi să internalizezi aceste sentimente şi să crezi că tu eşti problema".

Ce cale de-a te maturiza!

În acelaşi timp, creierul adolescentului aflat încă în dezvoltare este programat să acorde foarte multă atenţie conectivităţii sociale, ceea ce înseamnă că ameninţarea de-a pierde accesul la sistemul social ori a fi umilită de tribul foarte vocal, lipit de tastatură, al fetelor, ori de societate în ansamblu produce un impact emoţional enorm, lovind de două ori în sistemul imunitar.

Toate acestea le împing pe fete de la vârste fragede într-o supă emoţională toxică compusă din umilire sub aspect fizic, ură de sine, emoţii suprimate, frică-înainte-de-toate, autoblamare. Adică într-o stare biologică constantă de luptă-sau-fugi (sau îngheaţă). Atunci când primeşti mereu mesaje conform cărora un singur pas greşit te poate exclude din tribul fetelor, iar pe de altă parte, mesaje care spun că

fetele şi femeile în general nu sunt în siguranță într-o lume sexistă – ajungi să nu te simți în siguranță la niciun nivel. Nu te afli pe deplin în siguranță nici între cei ca tine, nici în lumea largă.

Acesta este un factor de stres social cronic.

Timpul petrecut de tinerele fete pe rețelele de socializare, citind titluri de ştiri pe ecranul computerelor sau telefoanelor lor, ajunge să aibă acelaşi impact asupra creierului ca un megafon care țipă neîncetat „Atenție! Pericol iminent! Alertă de patogeni!".

Deloc surprinzător, cercetătorii de la Johns Hopkins au publicat în 2016 date conform cărora cu cât o tânără petrece mai mult timp pe platformele rețelelor de socializare, cu atât devine mai probabil riscul dezvoltării depresiei, anxietății şi a tulburărilor de dispoziție.[12] Mai mult, utilizarea rețelei Facebook şi a altor rețele de socializare aproape că funcționează ca un indicator al probabilității de apariție a tulburărilor de sănătate psihică la tineri.[13] Adolescenții care petrec mai mult de cinci ore pe zi online prezintă cu 71% mai multe riscuri de a suferi de depresie sau de a dezvolta gânduri suicidare față de adolescenții care petrec mai puțin de o oră pe zi online.[14] Legătura dintre utilizarea rețelelor sociale şi simptomele depresive este mai evidentă la fete decât la băieți.[15] Cercetătorii cred că se datorează faptului că fetele pot folosi mai mult platforme precum Snapchat şi Instagram, bazate pe distribuirea de fotografii şi comentarii asupra aspectului fizic al utilizatorilor – corp, haine, păr – combinat cu faptul că fetele sunt, în general, mai predispuse la depresie decât băieții.

În anul 2012, 50% dintre americani deținеau un smartphone.[16] În 2015, 73% dintre adolescenți deținеau un

smartphone. În aceşti trei ani, rata suicidului la adolescenţă a doborât toate recordurile.[17]

Aceste studii despre folosirea reţelelor sociale şi depresie la adolescenţi vorbesc despre corelaţii, desigur, nu despre cauzalităţi. E posibil ca sensul cauzalităţii să fie taman invers: adolescenţii care petrec mult timp pe reţelele de socializare sunt deja deprimaţi şi izolaţi, căutând alinare şi confort în locul nepotrivit – online. Nu ştim. Cu toate acestea, un studiu din 2019 întreprins de American Medical Association susţine că metodele de comunicare electronică şi presa digitală – precum şi absenţa interacţiunii nemijlocite – pot într-adevăr să joace un rol cauzal în ratele aflate în creştere rapidă de azi ale tulburărilor de natură mentală la adolescenţi. Cercetătorii au descoperit că depresia, ideaţia suicidară şi tentativele de suicid au crescut semnificativ în rândul adolescenţilor şi tinerilor adulţi începând din 2011, tendinţa fiind „slabă sau inexistentă" la cei de 26 de ani sau mai mult – generaţia care a traversat adolescenţa înaintea epocii reţelelor de socializare.[18]

Oricum ar fi, una peste alta, e posibil ca presiunea tot mai mare pe care adolescenţii precum Jane o resimt atât din direcţia reţelelor de socializare, cât şi din cea a stresului şcolar, să declanşeze răspunsul hiperactiv al microgliei, ducând la apariţia factorilor inflamatorii şi a curăţării sinapselor. Factorii de stres social nu sunt la fel ca microbii şi agenţii patogeni. Dar pentru creier poate că sunt.

Procentele terifiant de mari ale depresiei, anxietăţii şi tulburărilor de alimentaţie în rândul adolescentelor ne avertizează în privinţa factorilor psihosociali cu care fetele se confruntă şi care ar putea fi deosebit de dăunători. Reţelele de socializare ar putea funcţiona ca nişte mecanisme de livrare neîntreruptă a patogenilor sociali, în etapa de

dezvoltare cea mai vulnerabilă a creierului. Este o buclă de feedback creier-corp cu două direcții, în care factorii de stres social stimulează activitatea sistemului imunitar al fetelor.

Ceea ce înseamnă că fetele noastre ar putea deveni mai anxioase şi mai deprimate din pricina unui tip modern de plagă socială.

Sună dramatic, însă ştiința ne spune că e adevărat.

Nu e de mirare, atunci, că avem impresia că fetele se îmbolnăvesc în număr mare de o boală virală ciudată şi foarte contagioasă. Pentru că, într-un fel, chiar asta se întâmplă.

Dar, din nou, nu doar în creierul adolescentelor îşi face microglia de cap. Dieta precară şi substanțele chimice din mediu creează confuzie în sistemul nostru imunitar, în vreme ce factorii de stres moderni (incertitudinea economică, pierderea comunității, „tribalismul" politic tot mai toxic, efectul Facebook şi lipsa unei plase sociale de siguranță) acționează simultan ca patogeni sociali, în multe grupuri şi în multe forme, având potențialul de-a amplifica reactivitatea microglială şi contribuind la procentele tot mai mari ale depresiei, declinului cognitiv şi al altor tulburări de natură cerebrală, de la adolescență la bătrânețe.

Însă există şi veşti bune la orizont. Grație unui număr de neurobiologi remarcabili şi neînfricați, care tratează bolile cerebrale ale pacienților lor pornind de la teoria microglială universală a bolii, suntem acum tot mai în măsură să intervenim cu o nouă empatie, înțelegere şi cu opțiuni de tratament noi, pentru a le oferi pacienților noi posibilități de a-şi trăi cu adevărat viața.

Capitolul 8

Transformarea creierului

Pereții cabinetului medical al doctorului Hasan Asif sunt acoperiți cu fotografii ale unor mandale din nisip, amestecate printre diplomele şi certificatele de la instituțiile americane de psihiatrie şi neurologie. Pe un perete se poate vedea o pictură asiatică uimitoare în cerneală, ce pare să reprezinte nişte copaci plutind. La baza fiecărui trunchi, multe rădăcini amestecate în modele ca de pânze de păianjen se ridică şi izbucnesc în zeci de mugurași roz de flori de cireş care atârnă de capătul unor vrejuri. Dar când priveşti mai îndeaproape imaginea, observi că aceşti copaci pictați cu atâta delicatețe sunt de fapt reprezentări artistice ale neuronilor, aşa cum pot fi văzuți la microscop, întinzându-şi tentaculele lungi sub lupă.

E ca şi cum artistul ar fi surprins munca neuronilor într-o imagine-zen singulară: a face creierul să înflorească pentru a trăi o viață profund înrădăcinată şi viguroasă.[1]

Într-adevăr, odată ce am început să înțelegem noua perspectivă ştiințifică a declanşării tulburărilor cerebrale în urma, în mare parte, interacțiunilor disfuncționale dintre microglii şi creier, ne putem concentra atenția şi pe identificarea unor metode de recuperare a năbădăioaselor celule microgliale asasine, pentru a le transforma din nou în celule utile ce restaurează minunatele sinapse şi circuitele

neuronale, astfel încât acestea să funcționeze pentru noi, şi nu împotriva noastră.[2]

Adică, întocmai ce face medicul Hasan Asif.

Neuroterapeut şi fondator al Brain Wellness Center – care are sedii în New York City şi în Bronxville, New York – Asif activează într-un domeniu nou al neuroterapiei, adesea numit „deturnare cerebrală". Tehnicile de deturnare cerebrală folosesc instrumente de neuroinginerie pentru a contribui la antrenarea şi stimularea circuitelor şi undelor cerebrale sub- sau supra-active să funcționeze într-o manieră sănătoasă. Asif este unul dintre puținii clinicieni care au adoptat de timpuriu acoperirea golului dintre cercetarea de laborator de ultimă oră şi îngrijirea medicală, folosind ce era mai bun din metodele de deturnare cerebrală, din cercetarea asupra resetării microgliei şi neuronilor, direct în prima linie a suferinței medicale.

În clinica sa, Asif, care este, de asemenea, psihiatru la New York Presbyterian Lawrence Hospital, a folosit multă vreme în primul rând o metodă de deturnare cerebrală numită stimulare magnetică transcraniană, în efortul de a-i ajuta pe pacienții cu tulburări depresive majore greu de tratat şi tulburare de panică. Pacienți precum Katie, pe care am cunoscut-o în Capitolul 2.

*

La cei 52 de ani ai săi, Asif e atletic fără a fi slab, cu un păr negru des şi grizonant, pieptănat pe spate, făcând să-i iasă în evidență figura pătrată şi simetrică. Ochii săi sunt mari şi nemaipomenit de empatici când îl întâlneşti pentru prima

oară, ca şi cum ar bănui că toţi cei care-i trec pragul cabinetului trag după sine o încărcătură imensă de suferinţă, una pe care el e dispus să te ajute să o dai jos de pe umeri, odată ce treceţi de momentul introductiv al lui „bună ziua” şi „ce mai faceţi?”.

Asif a crescut în Pakistan şi s-a format în psihanaliză înainte de a deveni psihiatru. Studiile postuniversitare le-a făcut în Statele Unite, la Colegiul Medical New York din Valhalla. Aceasta se întâmpla în anii 1990, când psihiatria era cucerită de ideea că tulburările psihiatrice sunt tulburări chimice produse de deficienţa de serotonină, dopamină şi alte neurochimicale. Spitalele şi cabinetele psihiatrice erau (şi încă sunt) adevărate paradisuri ale psihofarmaceuticelor. „În perioada studiilor, eram înconjuraţi de agenţi de vânzări ai produselor farmaceutice”, explică Asif.

Dar Asif a început să observe că antidepresivele pe care le prescria funcţionau optim la mai puţin de jumătate dintre pacienţi[29]. Iar când funcţionau, nu se întâmpla imediat. Adesea, era nevoie de mai multe săptămâni până ce medicaţia începea să aline câtuşi de puţin suferinţa pacienţilor. De multe ori, efectele pozitive se estompau în timp, fiind necesar ca medicii să crească dozele şi să adauge noi şi noi medicamente pe reţete, ceea ce ducea la efecte secundare neplăcute: sedare, luare în greutate, ceaţă psihică, tulburări de somn.

Doctorul Asif afirmă răspicat că nu e nicidecum împotriva medicamentelor; acestea constituie o parte importantă a

[29] Studiile arată că, din punct de vedere statistic, o treime din pacienţii cu tulburări psihiatrice nu răspund la tratamentul antidepresiv.

tratamentului. Totuşi, recunoaşte că medicaţia îi face pe mulţi pacienţi, precum Katie, să-şi trăiască viaţa doar pe jumătate.

Ca medic în pregătire, Asif a început să pună sub semnul întrebării interesul aproape exclusiv al psihiatriei pentru soluţii medicamentoase. Odată, îşi aminteşte, o tânără fată ce tocmai fusese separată cu forţa de părinţi, a ajuns la spital suferind de anxietate. Un coleg a început să-i administreze imediat antidepresive. Însă Asif era curios. „De ce ar fi vorba despre serotonină aici?", se întreba. „Oare dacă ai simptome de anxietate de timpuriu, încă din copilărie, asta înseamnă că nu ai suficientă serotonină?" Cum rămâne totuşi cu trauma emoţională?

„Am început să cred că era nevoie să construiesc eu însumi o punte între psihanaliză şi psihiatria biologică", spune Asif. „Eram interesat atât de experienţa integrală, trăită, a pacienţilor, cât şi de ce se întâmpla la nivel structural în creierul lor." Dar, adaugă imediat, „nivelul discuţiilor care aveau loc atunci cu privire la cauza acestor dezechilibre în creier erau foarte dezamăgitoare. Simţeam că pur şi simplu ne dezamăgim pacienţii".

Ca tânăr rezident, Asif a început să ţină un jurnal în care încerca metodic să creioneze profilul chimic al pacienţilor. Era oare posibil, se întreba, ca din perspectiva dezvoltării, anumite regiuni cerebrale vulnerabile la vârste timpurii să fie alterate de pierdere, alterare ce mai târziu se manifesta ca depresie şi anxietate, un dezechilibru ce ar fi putut fi ajustat prin serotonină?

„Bun, m-am gândit, poate că cei care nu au beneficiat de un ataşament sigur din partea adulţilor din jurul lor şi care au suferit de probleme de ataşament, ar putea fi ajutaţi de

serotonină", explică el. „Similar, poate că o regiune diferită din creier este afectată în problemele de atenție şi de aceea aceşti pacienți răspund pozitiv la dopamină."

Recunoaşte, retrospectiv, că această teorie avea neajunsuri, însă în rol de tânăr analist şi psihiatru ce trata pacienți, încerca să abordeze viziunea ultrasimplistă care-i domina profesia – anume că pentru fiecare dezechilibru exista un medicament care putea regla simptomele pacienților – în aşa fel încât să aibă mai mult sens în termenii experiențelor timpurii ale pacienților şi ai factorilor de stres din prezent. Simțea că psihiatria în ansamblu omitea o verigă din tot acest lanț explicativ.

„Profesia mea a devenit copilul mariajului disfuncțional dintre biologie şi psihodinamică, aruncat în custodia psihofarmaceuticelor", îmi spune, bătând cu degetele în lemnul biroului, pentru a-şi sublinia ideile. „Iar părinții nici nu se respectau reciproc, nici nu-şi vorbeau."

Dar şi propria experiență de maturizare l-a făcut pe Asif să suspecteze intuitiv soluția unică a serotoninei pentru tristețe şi anxietate intratabilă. „Tatăl meu a murit subit pe când aveam unsprezece ani", spune. „Asta m-a modificat. Probabil că încercam să-mi înțeleg propriul traseu al suferinței şi cum a putut suferința să influențeze radical toate aspectele vieții mele, începând de-atunci."

Sentimentul lui Asif de-a fi fost dezrădăcinat de pierdere i-a alimentat dorința de a-şi înțelege mai bine pacienții şi de a-i ajuta în moduri noi, adesea cu riscul, cel puțin la începutul carierei, de a fi ostracizat de către colegii săi.

„Aşadar, cum ai început să acoperi prăpastia dintre psihanaliză, suferința umană şi neuroştiințe?”, îl întreb eu.

Cercetarea profunzimilor creierului

În 2007, Asif a început să folosească scanările cerebrale qEEG, ori electroencefalograma cantitativă, pentru a încerca să afle mai multe despre ce se întâmpla în creierul pacienților săi.

Într-o qEEG, pacientul poartă pe cap o bonetă cu nouăsprezece găuri mici. Nişte senzori mici şi plați ca nişte discuri, sau electrozi, sunt ataşați prin aceste găuri de scalpul pacientului şi conectați cu fire ce transmit informații într-un sistem computerizat. Electrozii măsoară pulsul subtil al activității electrice în diferite regiuni-cheie ale creierului, citind undele cerebrale alpha, beta, theta şi delta. Undele alpha sunt asociate cu relaxarea şi calmul; undele beta, cu concentrarea mentală (când susținem un examen, de pildă); undele theta, cu stările meditative, de visare; iar cele delta, cu somnul. Măsurarea acestor tipuri diferite de unde electrice cerebrale arată care regiuni ale creierului funcționează normal şi care nu. Datele care măsoară activitatea electrică a creierului pacientului sunt introduse în computer, cuantificate printr-un algoritm, analizate statistic şi interpretate într-o „hartă a creierului”. Această hartă a creierului este apoi comparată cu o bază de date la nivel național a unor creiere sănătoase, cu funcționare normală.

Prima oară când a folosit metoda qEEG ca instrument de diagnostic, Asif a simţit că avea în faţa ochilor una dintre verigile lipsă pe care le căutase. Următorii doi ani i-a dedicat „aprofundării utilizării qEEG înainte de a începe să trateze pacienţi prin metoda asta”, povesteşte el. Când a simţit că stăpâneşte citirea hărţilor cerebrale, a pus la punct o metodă de neurofeedback qEEG – o metodă de antrenare a creierului care-i ajută pe pacienţi să înveţe cum să sporească sau să diminueze activitatea cerebrală în zone ale creierului asociate cu simptomele lor.

În cadrul metodei de neurofeedback qEEG, după ce li s-au lipit de scalp electrozi, pacienţilor li se cere să joace un joc pe computer, în timp ce încearcă să sporească sau să diminueze activitatea circuitelor cerebrale în regiuni ale creierului ce sunt fie prea active, fie prea puţin active. De exemplu, un pacient ar putea să vadă pe ecran o pumă în alergare. În cazul în care creierul pacientului prezintă activitate de undă redusă într-o regiune asociată cu gânduri depresive, puma se mişcă foarte încet pe ecran. Cu cât pacientul se concentrează mai mult aşa încât să aprindă mai tare circuitele implicate, cu atât mai repede aleargă puma pe ecran. Un alt pacient ar putea să audă o serie de tonuri muzicale plăcute, care se transformă în zgomote haotice, neplăcute, dacă pacientul nu se mai concentrează pe antrenarea activităţii undelor cerebrale. Medicul foloseşte aceste sunete sau imagini video pentru a oferi pacientului feedback pozitiv sau negativ în timp real, în funcţie de atingerea scopului iniţial – reglarea activităţii undelor cerebrale. În timp, tiparele undelor cerebrale slab regulate se apropie de starea optimă. Şi, pe măsură ce circuitele cerebrale sunt antrenate din nou, încep să se schimbe şi comportamentele.

Asif simțea că neurofeedbackul qEEG îi ajuta în mod evident pe pacienți[30]. Dar, în cazurile dificile, procesul era lent. Pentru mulți pacienți cu tulburări psihiatrice, neglijarea propriei persoane este o componentă majoră a bolii lor. Iar în cazul pacienților pentru care viața de zi cu zi era deja foarte grea – pacienți cu depresie care se chinuie cu simptome fizice ce aduc cu „comportamentul de boală" şi care nu mai găsesc motivație pentru a avea grijă de sine – neurofeedbackul poate părea o muncă copleşitor de dificilă, în situația în care cei mai mărunți paşi întru grija de sine par nişte munți de escaladat.

Spre deosebire de mulți practicieni ai neurofeedbackului, care lasă jocurile computerizate să facă munca de tratament, Asif şi-a folosit din plin şi formarea sa de psihanalist, obişnuind să discute cu pacienții în timpul sesiunilor de neurofeedback. Le punea întrebări relevante despre copilărie, părinți, relații de iubire şi mariaje, copii, dinamica familiei extinse, viața profesională şi alți posibili factori-cheie de stres existențial. Ce anume îi făcea să se simtă atât de trişti? Când s-au simțit ultima oară cu adevărat fericiți?

---

[30] În 2007, studiile asupra eficacităţii neurofeedbackului erau destul de amestecate. Astăzi, avem tot mai multe date care indică faptul că neurofeedbackul poate reprezenta o terapie secundă importantă, contribuind la ameliorarea dispoziţiei neregulate şi a stabilităţii în cazul unor pacienţi cu sindrom de stres post-traumatic, ameliorând simptomele ADHD şi uşurând simptomele tulburării de anxietate generalizată în anumite cazuri.[3] Într-un studiu din 2018 de tip orb pe cohorte aleatorii de pacienţi cu tulburare depresivă majoră, 38% dintre pacienţii care au beneficiat de metoda neurofeedback au intrat în remisiune, iar simptomele lor au scăzut cu 43% faţă de simptomele de dinaintea tratamentului.[4]

Ca orice terapeut bun, lui Asif nu-i trebuia prea mult ca să descopere care erau problemele emoționale ale pacienților săi, ce anume le declanşa anxietatea, ruminația, frica.

Dar în timp ce conversa cu pacienții, era atent şi la ce se întâmpla pe harta cerebrală transpusă prin qEEG. „Când îi solicitam unui pacient să se gândească la o anumită traumă din timpul dezvoltării sale, anumite regiuni ale creierului deveneau mai active", explică acesta. Asif a observat rapid cum tiparele înrădăcinate emoțional ale pierderii, regretului, traumei sau fricii afectau dramatic în timp anume zone ale circuitelor cerebrale.

De exemplu, continuă acesta, „observam că, în cazul depresiei, modificările neurocircuitelor erau diferite de cele ale pacienților cu anhedonie sau pierdere a interesului pentru viață. Sau, atunci când vedeam că activitatea cerebrală intră într-o stare de îngheț sau în activitate redusă de undă, în lobul parietal şi cel insular din partea dreaptă, ca răspuns la întrebările mele despre copilărie, atunci puteam să fac predicția, înainte ca pacientul să-mi spună, că respectiva persoană a avut parte din plin de traume de dezvoltare, foarte timpuriu în copilărie".

În următorul deceniu, Asif a început să folosească noi unelte de neuroterapie, pe măsură ce neuroinginerii le-au dezvoltat. L-a entuziasmat mai cu seamă descoperirea unei noi metode de cercetare mai profundă a creierului, cu ajutorul unui program numit sLORETA, sau tomografie electromagnetică la rezoluție joasă standardizată. Programul sLORETA sintetizează informația trimisă de electrozii de pe scalpul pacienților şi duce acțiunea de topografiere a creierului mai departe decât metoda qEEG. Dacă cea din urmă consolidează informațiile obținute prin electroencefalogramă, care captează informații cantitative şi

calitative despre activitatea undelor cerebrale, tomografia electromagnetică la rezoluție joasă folosește informațiile qEEG pentru a genera o imagine tridimensională mai dinamică și mai vie a creierului pacientului în timp real. Această scanare dinamică live – care seamănă foarte mult cu scanările PET live – folosește o scară de culori ce trece gradual de la rece la cald. Dacă există prea multă activitate neuronală, în comparație cu activitatea normală, atunci regiunea respectivă se colorează în roșu aprins. Când e prea puțină activitate, regiunea se colorează în albastru aprins. Regiunile în care creierul funcționează în mod obișnuit apar colorate în verde. E ca și cum ai privi în direct filmul activității unui creier[31].

Asif a folosit aceste scanări dinamice în timp real în munca sa cu mii de pacienți cu diverse tulburări psihiatrice, comportamentale și cognitive, imediat ce acestea au fost disponibile. Observând zonele în care circuitele prezintă activitate anormală în timpul diferitelor răspunsuri emoționale ale pacienților, el simțea că reușea să identifice „un nou biomarker al bolii, unul pe care psihiatrii îl treceau, în general, cu vederea".

După analizarea a mii de scanări 3D dinamice în timp real, Asif știa, de pildă, că o activitate sporită în lobul temporal este asociată cu ruminare intensivă – gânduri negative la

[31] Unii practicieni SMT folosesc magnetoencefalografia, sau MEG, pentru a înregistra activitatea cerebrală și a crea imagini 3D în timp real ale creierului, care arată unde și când sunt supra- sau subactive regiuni cerebrale esențiale. Principala diferență e că EEG se bazează mai mult pe citirea activității electrice, în timp ce MEG se bazează pe câmpuri magnetice (asemănător cu scanările IRM) pentru a citi activitatea cerebrală.

care pacientul pur şi simplu nu poate renunța. Când un pacient prezenta disociere, negare şi reprimare emoțională, ignorând senzațiile fizice generate de emoții în corp, puteau fi observate deviații majore în lobii insulari şi parietali ai creierului. Atunci ştia că în acele cazuri exista o conştientizare emoțională importantă pe care pacientul refuza să o simtă. Similar, senzațiile de panică se prezentau sub forma modificărilor activității sinaptice în regiuni din cortexul limbic şi cel dorsal prefrontal.

A început să perceapă aceste tipare ca pe nişte „circuite neuropsihanalitice" ce permit clinicianului să vadă propriu-zis suferința unică şi profund personalizată a fiecărui pacient.

Era în 2014 când Hasan Asif a început să fie interesat de utilizarea stimulării magnetice transcraniene în practica sa. SMT era o abordare folosită în mediul spitalicesc de ceva vreme, inclusiv la Clinica Mayo şi la Facultatea de Medicină de la Harvard. În anul respectiv, FDA a aprobat utilizarea unui anumit dispozitiv SMT, dezvoltat de neuroingineri, la pacienții cu depresie rezistentă la tratament medicamentos[32].

Mai multe studii clinice randomizate au demonstrat eficiența SMT ca metodă de tratament pentru tulburarea depresivă majoră.[5] În 2016, unul dintre pionerii cercetării SMT, Alvaro Pascual-Leone, doctor şi cercetător la Centrul

[32] După aprobarea de către FDA a utilizării dispozitivului Neuronetics NeuroStar TMS Stimulation în 2014, agenția a mai aprobat încă cinci dispozitive de stimulare spre a fi folosite la pacienți cu depresie rezistentă la tratament medicamentos.

Medical Beth Israel Deaconess Medical Center şi la Facultatea de Medicină de la Harvard, a demonstrat că SMT poate crea beneficii rapide şi de lungă durată în activitatea circuitelor neuronale, restaurând sănătatea circuitelor cerebrale la pacienţi care, asemenea lui Katie, nu au răspuns la terapiile tradiţionale pentru tulburarea de depresie majoră[33] [6]. Unii pacienţi care au beneficiat de o diminuare semnificativă a simptomelor după treizeci de şedinţe de tratament cu SMT, nu au făcut recidive, chiar şi după mulţi ani.[8] Alţi pacienţi, care răspund la tratament, spune Pascual-Leone, „au nevoie de şedinţe SMT o dată la aproximativ şase luni. Cu tratamente ulterioare, aceştia continuă să aibă beneficii, reuşind să facă faţă depresiei şi să trăiască vieţi împlinite".

SMT permite medicului să trimită impulsuri magnetice foarte scurte în puncte precise din creier, noninvaziv, de pe suprafaţa scalpului. În creier, aceste impulsuri magnetice induc un curent electric care contribuie la ajustarea circuitelor neuronale prea active sau, dimpotrivă, prea inactive. Aceste impulsuri seamănă cu atingerea blândă a unor degete pe creştet. (Ca să fim absolut bine înţeleşi, nu vorbim de nimic asemănător cu terapia electroconvulsivă, sau TEC.)[34] Aceste impulsuri pot fi aplicate cu o precizie

---

[33] Alvaro Pascual-Leone a efectuat primul său studiu de tip dublu orb pe utilizarea SMT în depresia rezistentă la tratament şi a publicat rezultatele în Lancet, în 1996, acum mai bine de 20 de ani.[7]

[34] TEC, sau terapia electroconvulsivă, a fost multă vreme o metodă controversată de tratament.[9] Totuşi, îmbunătăţiri recente ale protocoalelor şi metodelor de tratament pentru mai multă siguranţă şi eficacitate, în combinaţie cu testări clinice mai riguroase, au demonstrat că poate fi o metodă eficientă în proporţie de 70 până la 80% la pacienţii depresivi rezistenţi la medicamente. Deşi e folosită de decenii,

milimetrică prin piele, scalp şi craniu, în regiuni ale creierului, în timp ce medicul observă care regiuni sunt fie

---

mecanismul prin care e funcţională în cazurile anumitor pacienţi rămâne evaziv. În 2018, cercetătorii germani au descoperit că efectele terapeutice ale TEC par a fi rezultatul jocului bidirecţional dintre inflamaţia fizică şi activarea microgliei în creier. Cercetătorii au măsurat nivelul biomarkerilor inflamatorii, sau al citokinelor, din lichidul cerebrospinal şi din sângele a 12 pacienţi înainte şi după tratarea cu TEC. Pacienţii care prezentau niveluri ridicate ale biomarkerilor inflamatorii pentru activarea macrofagelor-microgliei înainte de tratamentul TEC aveau o probabilitate mai mare de răspuns pozitiv la TEC. Aceasta sugerează nu doar că microglia este implicată în patologia fiziologică a depresiei rezistente la tratament, ci şi faptul că eficienţa TEC ar putea depinde de modul în care aceasta provoacă o diminuare a activităţii microgliei sau macrofagelor, în special la pacienţii cu nivel ridicat de inflamaţie. În cadrul altui studiu din 2018, cercetătorii au descoperit că pacienţii cu depresie rezistentă la tratament, în special femeile, care prezentau niveluri ridicate ale proteinei C-reactive şi ale altor biomarkeri inflamatorii, aveau mai multe şanse să răspundă la tratamentul cu TEC, comparativ cu pacienţii fără nivel ridicat al biomarkerilor inflamatorii.[10] În 2016, cercetătorii au descoperit, în cadrul unor studii pe animale, că şoarecii care prezentau activare microglială în hipocamp împreună cu simptome asemănătoare depresiei după ce fuseseră expuşi unor factori de stres imprevizibili, răspundeau bine la tratamentul TEC.[11] Iar asta se întâmpla deoarece TEC altera semnificativ prezenţa şi nivelul de activitate al microgliei în hipocamp, ducând la o accentuare a neurogenezei, sau apariţia unor neuroni noi, sănătoşi. Deşi se crede că TEC este o metodă de tratament de succes, la mai mult de două treimi dintre pacienţii cu depresie rezistentă la tratament, aceasta poate duce şi la pierderi de scurtă durată a memoriei verbale, capacităţilor lingvistice şi funcţiilor executive în orele de după aplicarea tratamentului. Din acest motiv, dar şi din pricina naturii invazive a procedurii, este de obicei folosită ca ultimă resursă terapeutică.

prea active (roşu aprins), fie prea puțin active (albastru aprins) pe hărțile cerebrale dinamice. În situațiile în care sunt eficiente, impulsurile pot începe să regleze din nou tiparele de activare electrică din creier. În decursul tratamentului SMT, care de obicei presupune între 25 şi 30 de şedințe foarte scurte, tiparele circuitelor au început să se modifice. Regiuni ale creierului care înainte nu funcționau optim, au început să funcționeze din nou normal.

Să ne gândim la o pacientă precum Katie, care a trecut prin mii de ore de terapie în ultimii 25 de ani, pentru a reuşi să trăiască cu episodul depresiv major şi tulburarea de panică. Katie ajunsese să meargă la câteva şedințe diferite pe săptămână – terapie EMDR, logoterapie, terapie cognitiv-comportamentală bazată pe traumă, biofeedback, psihiatri, nutriționişti, precum şi vizite la medici integrativi – în fiecare săptămână vreme de zeci de ani.

Deşi pot să pară multe, 30 de şedințe de tratament înseamnă foarte puțin în contextul unor decenii irosite.

Ar fi fost oare posibil, se întreba Asif, să folosească SMT pentru a alina suferința pacienților săi, dar astfel încât aceştia să nu mai treacă prin recidive? S-a pregătit temeinic în această metodă şi după ce a investit zeci de mii de dolari în instrumente de neuroterapie SMT, a început să utilizeze stimularea magnetică transcraniană, în combinație cu topografierile cerebrale prin qEEG, topografierile cerebrale dinamice în timp real, neurofeedbackul, psihoterapia şi administrări medicamentoase, atunci când acestea se impuneau.

Cu ajutorul acestor noi instrumente, explică Asif, „am început să putem trata atacuri de panică pe viu, în timp ce

discutam cu pacienții. Aşa observam şi cât de eficientă era o metodă de tratament sau alta".

„Simțeam atât de multă empatie față de angoasa cu care veneau pacienții la cabinet", continuă el. „Examinându-le scanările cerebrale dinamice, era limpede că mulți dintre ei trecuseră prin adevărate malaxoare ale suferinței. Parcă le auzeam creierele țipând: Citeşte-mă! Uite, aici am o problemă, te rog, ajută-mă".

Până în 2016, instrumentele de topografiere cerebrală au evoluat şi mai mult[35]. Oamenii de ştiință foloseau noile instrumente de scanare în laborator pentru a înțelege mai bine tulburările psihiatrice. Astfel, au fost identificate tipurile de circuite prezente în diferite tipuri de depresie. În studiile pe animale, cercetătorii au reuşit să diferențieze între diferite tipare pe scanările cerebrale care indicau dacă depresia era în mod specific indusă de stres, conducând la o formă de comportament neajutorat, sau o incapacitate de a avea grijă de sine în fața unor noi situații stresante. Acest comportament neajutorat era corelat cu activitate scăzută în aproape toate regiunile creierului – în zone asociate cu motivația, procesarea emoțiilor, învățarea, memoria şi organizarea gândurilor şi acțiunilor – fiind totodată corelat cu hiperactivitate într-un punct minuscul al creierului, cunoscut ca locus coeruleus, o zonă din trunchiul cerebral care reglează răspunsul fiziologic la stres şi panică.[13]

Pacienții cu anhedonie, care nu reuşeau să simtă plăcere nici măcar când li se întâmplau lucruri foarte bune,

---

[35] În 2016, cercetătorii de la Universitatea din Berkeley, California, au creat un nou „atlas al creierului", care arăta ce regiuni ale creierului răspundeau la diferite semnale, cuvinte, emoții şi sentimente.[12]

prezentau deficite specifice într-o regiune cerebrală cunoscută drept cortexul prefrontal ventromedial posterior.[14] Cercetătorii aveau dintr-odată o schemă pentru creiere reziliente versus creiere mai puțin reziliente.

Totul arăta ca şi cum în depresie aproape întreg creierul striga „nu poți face nimic pentru a te ajuta, aşa că nu mai încerca!”, în timp ce o zonă minusculă din creier striga „ceva teribil e pe cale să se întâmple!”. Cu alte cuvinte, pacienții profund deprimați erau, aşa cum poate prietenii, familia şi colegii cred în secret, pur şi simplu incapabili să se ridice singuri de jos, să se scuture de praf şi să iasă din impas. Creierele lor le spuneau simplu: nici să nu încerci.

Scanările cerebrale au devenit tot mai utile, deşi nu fără eroare, în predicția cursului bolii psihiatrice la orice tip de pacient. Pacienții diagnosticați inițial cu depresie care prezentau prea puțină activitate în lobul stâng mediu-frontal, primeau primul diagnostic de depresie patru ani mai târziu. Totodată, pacienții care prezentau prea multă activitate în cortexul stâng mediu-frontal la momentul diagnosticului de depresie aveau adesea o evoluție diferită a bolii psihiatrice. Patru ani mai târziu, multe dintre tulburările psihiatrice ale acestor pacienți deveniseră tulburare bipolară de gradul 1.[15]

Capacitatea tot mai mare de citire a hărților cerebrale dinamice i-a ajutat pe practicieni să înțeleagă ce anume incapacitează mintea la fel cum fiziologii folosesc testele de sânge pentru a diagnostica boala fizică.

La Clinica Mayo, tratamentele SMT şi-au demonstrat eficacitatea în ajutarea pacienților din spectrul autist de a trăi mai multe emoții, corectând deficitele conexiunilor

cerebrale în zone implicate în funcționarea executivă şi în memoria spațială de lucru[36].[16]

Să reținem totuşi un avertisment important: cele explicate mai sus nu vor să sugereze că scopul SMT sau al neurofeedbackului ar fi să creeze creiere care se activează la fel, ca într-un tipar ideal de funcționare. Scopul acestor tratamente nu este să eradicheze întreg spectrul experienței umane, în care includem melancolia, tristețea, creativitatea şi bucuria, ce dau un sens unic vieții noastre interioare şi care ne fac, mai presus de orice, oameni. Fiecare creier e unic în felul său. Nu, aceste metode de tratament încearcă doar să elimine ceea ce stânjeneşte capacitatea individului de a funcționa normal şi a-şi aduce contribuția în lume, dar şi de a iubi, fiecare în felul său absolut unic.

---

[36] S-a demonstrat că SMT este o metodă eficientă în ajutarea pacienţilor care suferă de obezitate.[17] În cadrul unui studiu, jumătate dintre pacienţi au beneficiat de 15 şedinţe de SMT, în timp ce celeilalte jumătăţi i-a fost administrat tratament placebo. Înainte şi după studiu, pacienţilor le-au fost recoltate probe de scaun, pentru a fi analizată flora microbiană. Cercetătorii au măsurat şi biomarkerii pacienţilor pentru diferiţi neurotransmiţători şi neurochimicale. După cinci săptămâni de tratament, subiecţii care au primit SMT au pierdut mai mult de 4% din grăsimea corpului, semnificativ mai mult decât cei din grupul de control. În plus, cei dintâi prezentau cantităţi mai mari dintr-un număr de bacterii intestinale benefice şi antiinflamatorii – tipuri de bacterii ce pot fi de obicei găsite la oamenii sănătoşi, cu greutate adecvată, care stimulează şi controlează pofta de carbohidraţi şi alimente bogate în grăsimi. Grupul de control nu a înregistrat nimic din aceste modificări. Probabil din pricină că, aşa cum vom vedea în capitolele de la finalul cărții, tulpinile bacteriene din microbiomul intestinal influențează şi activitatea microgliei din creier. Şi viceversa. Aceste studii nu sunt încă publicate, fiind nevoie de reproducerea şi replicarea datelor descoperite.

Conexiunea microglii-neuroni: reînnoirea creierului

În timpul acesta, domeniul înfloritor al biologiei gliale începea să modifice complet neuroştiinţele. Iar aceasta a dus la noi întrebări: care e mecanismul precis prin care stimularea magnetică transcraniană resetează celulele microgliale aşa încât acestea să înceteze să mai înghită sinapse şi să înceapă să ajute din nou creierul?

Ştim că atunci când microgliile pornesc la atac, acestea încep să distrugă sinapse. Şi cele mai recente cercetări asupra microgliilor arată că atunci când acestea produc inflamaţie galopantă, ele distrug un tip special de neuroni din hipocamp, care, în condiţii de nealterare, au o capacitate de regenerare remarcabilă.[18] Microgliile încep să asasineze aceşti neuroni emergenţi imediat ce aceştia iau naştere – ceea ce ar fi, conform cercetătorilor, motivul pentru care hipocampul se micşorează atât de dramatic în depresie şi la indivizii care au suferit traume în decursul dezvoltării.

Dar, când cercetătorii au calmat microgliile, aceşti neuroni cu regenerare naturală încep să repopuleze creierul.

Aşadar, cum anume reuşesc impulsurile livrate prin stimulare magnetică transcraniană să oprească activitatea microgliei, aşa încât să apară neuroni noi, proaspeţi, restaurând sinapsele şi, într-un sens, reînnoind întreg creierul?

E mai dificil decât sună. Am putea spune că e ca şi cum ai încerca să opreşti un asasin plătit chiar înainte să comită crima, spunându-i că nu mai vrei să facă ceea ce a fost plătit să facă.

Creierul e un organ electric. Ştim că pentru a-şi îndeplini rolul în creier, neuronii trebuie să poată trimite mesaje către alți neuroni. Neuronul obişnuit trimite impulsuri electrice de cinci până la douăzeci de ori pe secundă, conectându-se cu până la zece mii de neuroni diferiți. Când se aprind în creier, neuronii eliberează impulsuri electrice prin sinapse de numărul miliardelor pe secundă.

Iar celulele microgliale asigură neuronilor nutrimentele potrivite şi factorii de creştere de care aceştia au nevoie pentru a se dezvolta, a rămâne viguroşi, a se aprinde şi a trimite mesajele corecte prin creier. Fără ajutorul microgliilor, neuronii nu-şi pot face treaba şi nu se pot aprinde corect. Atunci când încep să eşueze, aceştia încep să se aprindă prea tare sau prea încet.

În scanările cerebrale, sub- şi supra-aprinderile sunt capturate prin cuantificarea undelor cerebrale ale pacientului, cum sunt cele alpha, beta, theta şi delta, care se mişcă ori prea repede, ori prea încet.

Cercetările arată că, pe lângă asistarea neuronilor în creştere şi popularea creierului, microgliile ajută şi la întreținerea activității electrice sinaptice care se manifestă ca unde cerebrale şi ajută la reglarea unei activități de undă sănătoase.[19] Fiecare creier trece constant prin diferite cicluri de unde cerebrale, care sunt de asemenea asociate cu diferite stări mentale. Când sunt nesincronizate, ne simțim rău.

Zonele din creier care apar ca fiind offline pe scanările qEEG ale creierului pacienților depresivi, sau pe scanările dinamice în timp real, pot fi interpretate drept ceea ce cercetătorii consideră a fi „interacțiuni microglial-neuronale" ce nu se aprind corespunzător. Orice deviere de la normă în undele delta, gamma, theta şi beta îi previne pe practicienii precum Asif că aceste interacțiuni microglial-neuronale nu funcționează cum ar trebui.[20]

Privind lucrurile din această perspectivă, livrarea unor impulsuri electrice de mare finețe, pe care creierul le recunoaşte ca familiare, are mult sens. Livrate corect, aceste sarcini SMT noninvazive ar putea avea forța să restarteze microglia, oferindu-i un set proaspăt de semnale împreună cu neuronii, aşa încât microglia se opreşte din activitate, nu mai devorează sinapse şi începe în schimb să contribuie la creşterea noilor neuroni şi la susținerea activității sinapselor din nou, aşa cum erau programate să facă de la bun început.[21]

Interacțiunea microglii-neuroni este în ansamblul său restaurată la funcționarea normală, sănătoasă.

Beth Stevens, prin activitatea sa de la Harvard, mă ajută să înțeleg până la capăt ce se întâmplă aici.

„Microgliile răspund permanent la activitatea neuronală şi sinaptică", îmi explică ea. Ținând cont de faptul că acum ştim că microgliile consumă şi elimină sinapsele care sunt mai puțin active, e logic ca „aducerea circuitelor înapoi online prin tehnici ce stimulează activitatea neuronală să aibă potențial terapeutic. Dacă intervențiile de activitate neuronală funcționează, atunci cel puțin putem începe să ne gândim la metode de a ajuta pacienții şi altfel decât prin

mormanele de medicamente cu care creierele sunt asaltate aleatoriu", mai spune ea. „Asta se numeşte progres."

„Acest dans dintre neuroni şi microglii e o frumoasă coregrafie", spune Hasan Asif. „Când unul dintre dansatori iese din ritm, circuitele cerebrale devin neregulate în anumite rețele. Dansatorii nu mai sunt sincronizați. Nu pot comunica coerent unii cu ceilalți." Totuşi, explică acesta, „atunci când aducem creierul înapoi în ritm prin intensificarea sau diminuarea activității undelor cerebrale, restaurăm şi circuitele implicate, ceea ce duce la o ameliorare destul de rapidă a simptomelor unui pacient".

Iar acestea sunt veşti grozave pentru domeniile psihiatriei, psihanalizei, imunologiei şi neuroştiințelor, spune Asif. „Deoarece ne arată că aceste domenii aparent separate sunt de fapt un singur domeniu. Combinându-ne cunoştințele, e aproape sigur că vom fi capabili să ajutăm mai mulți pacienți să se vindece."

Capitolul 9

Când mintea e asediată

Stau cu Katie Harrison pe o canapea din piele neagră, uzată, în sala de aşteptare a cabinetului doctorului Hasan Asif de la Brain Wellness Center, New York.

Katie îmi spune că a venit aici după o decizie destul de anevoioasă în termeni de timp, deplasare şi cheltuieli, dar

foarte simplă în ceea ce priveşte sănătatea. După ultima noastră întâlnire, îmi spune, a meditat la lucrurile discutate şi a făcut puțină cercetare. Spune că simte că ar trebui să încerce SMT. A încercat tot ce au avut de oferit psihiatria şi medicina şi, cu toate că SMT era considerată cândva ca făcând parte din medicina futuristă, cercetările care arată că e o metodă de succes în tratarea episoadelor depresive majore şi a tulburărilor de anxietate sunt acum bine replicate şi cât se poate de consistente. În plus, îmi spune, psihiatrul ei din Arlington, Virginia, e de părere că SMT ar putea să ajute şi o susține în inițiativa de a-l consulta pe doctorul Asif.

Prin urmare, Katie a venit tocmai din nordul statului Virginia la New York cu un tren Amtrak pentru o scanare cerebrală evaluativă, pentru a afla dacă se califică pentru acest tip de terapie.

E epuizată după călătorie, îmi spune. Zgomotul şi haosul stațiilor de tren, interacțiunile cu străini, navigarea pe trotuarele aglomerate şi rapide din New York şi cazatul la hotel au stors-o de puteri. Hotelul e foarte aproape de cabinetul doctorului Asif, dar se simțea atât de obosită şi de copleşită când a ajuns, încât a preferat să ia un Uber decât să meargă două străzi. „De vreo zece ori am vrut să mă întorc din drum”, îmi mărturiseşte. „Şi chiar m-aş fi întors, dacă nu aş avea atâta speranță.”

„Cunosc bine istoria familiei mele, istoria mea”, continuă ea. „Am văzut rezultatele testelor de laborator. Markerii inflamatorii imunitari sunt la nivelul celor ai pacienților cu tulburare depresivă severă. Dacă aş avea cancer, oncologul nu ar trata doar simptomele, ci şi condițiile care au dus la apariția bolii. Vreau să ştiu ce se întâmplă cu sănătatea creierului meu. Dacă nivelul ridicat de inflamație fiziologică

determină microgliile să distrugă sinapsele, asta probabil că îşi aduce contribuţia la felul în care mă simt şi la faptul că nu reuşesc să mă fac bine."

„Într-un fel, chiar mă simt de parcă aş avea un tip de cancer; viaţa mea pare deja terminată. Dacă aş fi avut atâta insucces în tratarea unei boli fizice, nu aş sta relaxată să fac totul aşa cum făceam până acum. Aş căuta ce are ştiinţa mai nou să ofere. Şi, din ce am citit, SMT ajută mulţi oameni. Vreau să aflu dacă dr. Asif m-ar putea ajuta."

„Dar sunt aici şi pentru Mindy şi Andrew", adaugă. „Ştiu ce a însemnat pentru mine să cresc văzând că mama mea nu e bine. Vreau ca ei să aibă parte de un altfel de viitor – să rupem ciclul ăsta familial."

În timp ce vorbeşte, observ la Katie acelaşi lucru pe care l-am observat data trecută când am stat de vorbă. În timp ce împărtăşeşte cu mine problemele dureroase ale familiei sale, expresiile pe care te-ai aştepta să le vezi pe figura ei şi inflexiunile pe care te-ai aştepta să i le auzi în voce lipsesc. E ca şi cum gândurile sale nu ar fi concertate cu emoţiile ei. Sunt curioasă dacă ameliorarea circuitelor cerebrale va modifica în cazul său ceea ce psihiatrii numesc „lipsa afectului".

Dincolo de determinarea ei, Katie are emoţii. „Sunt atât de curioasă ce va spune dr. Asif", îmi zice, cu figura palidă, încordându-se de parcă şi-ar fi amintit subit că lăsase ceainicul pe plită acasă. „Mă tem că va spune că nu mă poate vindeca, ori că e ceva atât de în neregulă cu mine, încât nu mă va lua în tratament." Îmi aruncă un zâmbet evident forţat, ca să-şi mascheze îngrijorarea.

Mă gândesc la un lucru pe care nu i l-am împărtăşit lui Katie. În discuțiile mele cu Alvaro Pascual-Leone legate de cercetările sale pe SMT, am aflat că răspunsul inițial al unui pacient la SMT este un bun indicator al faptului că pacientul respectiv poate fi un candidat viabil la tratamentul cu SMT în general şi al unui eventual răspuns pozitiv la întregul proces de 30 de şedințe. Dacă creierul nu răspunde bine de la început, pacientul are mult mai multe şanse să recidiveze ulterior.[1]

După atât de multe ore petrecute intervievând-o şi vorbind cu Katie, simt că sunt avocata ei; vreau să găsească alinarea la care tânjeşte şi pe care toți pacienții cu care intru în contact, care se simt atât de lipsiți de speranță, o merită.

Zece minute mai târziu, stau într-un colț din camera principală de tratament a doctorului Asif, luând notițe cât pot de discret, în timp ce el începe evaluarea lui Katie.

Katie stă confortabil într-un fotoliu mare din piele de culoare bej. Are pe cap o bonetă cu 19 găuri mici, prin care îi pot fi lipiți electrozi de scalp. Echipa lui Asif foloseşte pastă lipicioasă uşor de spălat pentru a ataşa electrozii, conectați prin nişte fire negre subțiri cu un sistem de computere. Computerele vor scana şi vor interpreta activitatea cerebrală a lui Katie.

Când îi termină de aşezat electrozii pe poziție, o mulțime de fire îi acoperă capul ca nişte picioare delicate de păianjen. Sub boneta de un galben deschis, figura palidă şi de obicei inexpresivă a lui Katie pare speriată.

Doctorul Asif i-a pus o centură respiratorie în jurul abdomenului şi senzori pe primele trei degete de la mâna stângă, pentru a-i măsura activitatea sistemului nervos

automat: ritmul respirației, conductivitatea pielii (sudoarea şi transpirația) şi pulsul inimii[37].[2]

„Relaxează-ți muşchii din jurul feței, frunții şi în special pe cei din jurul tâmplelor”, o îndrumă Asif pe Katie în timp ce începe scanarea. Altfel, îi explică, undele cerebrale pe care le va citi vor fi pline de perturbări ale tensiunii musculare. Îi vorbeşte cu blândețe, pe un ton meditativ. „Aşa, e mult mai bine”, o linguşeşte el, cu accentul său uşor pakistanez, calm şi aproape liric.

În timp ce întocmeşte harta creierului lui Katie, în cameră se lasă o tăcere deplină. „Acum închide ochii şi gândeşte-te la ceva ce te face cu adevărat fericită.”

Din poziția în care mă aflu, pot vedea felul în care culorile reprezentând activitatea cerebrală a lui Katie se modifică pe scanarea dinamică, în timp real.

„Acum gândeşte-te la ceva ce te face să simți tristețe profundă”, îi cere după câteva minute. Câteva secunde mai târziu, paleta de culori de pe imaginea creierului lui Katie începe să se modifice.

După alte câteva minute, îi cere să deschidă ochii.

Apoi, îi arată imaginea unui apus şi înregistrează răspunsul cerebral. Mai departe, o avertizează că urmează să vadă o imagine neplăcută. Vedem dintr-odată imaginea turnurilor gemene World Trade Center cuprinse de fum şi flăcări.

---

[37] Asif o creditează pe partenera şi colega neuroterapeut Aza Mantashashvili pentru înțelegerea metodei de utilizare a echipamentului sistemului nervos automat în monitorizarea şi tratarea pacienților.

După ce imaginea dispare, Asif îi spune lui Katie că analizează cât de eficient se relaxează corpul şi creierul său după stres.

Întregul proces – conectarea lui Katie la echipamentul neuroterapeutic extins, citirea activității cerebrale şi generarea scanărilor cerebrale 3D dinamice – durează cam jumătate de oră.

Iar acum, când Katie stă cu electrozii care trimit date către computere lipiți prin bonetă de scalp, vedem pe un monitor de mari dimensiuni o hartă tridimensională a creierului ei desfăşurându-se lent în fața ochilor noştri – fiecare lob, din toate direcțiile.

Asif începe să decodifice tiparele pe care le observă în circuitele cerebrale ale lui Katie într-un limbaj profan, pe care eu şi Katie îl putem înțelege destul de uşor. Pe măsură ce vorbeşte, indică spre anumite zone.

Pune degetul pe imaginea lobului temporal stâng, colorat în roşu intens. „Vedem pe partea stângă cum creierul tău e foarte activ, mult mai activ decât pe dreapta, unde nu e pe cât de activ ne-ar plăcea nouă să fie." Sunt deviații semnificative de la activitatea normală, subliniază doctorul Asif. Trece cu degetele pe monitor spre partea dreaptă a creierului lui Katie. „Aici vedem o deviere semnificativă în regiunea insulară dreaptă, lobul parietal drept şi cortexul prefrontal drept: o predominanță a undelor lente în zonele care au de-a face cu reglarea emoțiilor."

Asta înseamnă, explică Asif, dificultăți pronunțate în experimentarea şi procesarea propriilor emoții şi în producerea unui răspuns emoțional adecvat în diverse situații pentru Katie.

Nu pot să nu mă gândesc la faptul că figura lui Katie pare adesea ciudat de lipsită de expresie emoțională atunci când vorbeşte despre lucruri dificile. (Propoziția celebră a lui James Joyce din Oameni din Dublin – domnul Duffy „trăia la mică distanță de propriul corp" – pare să descrie perfect relația lui Katie cu emoțiile sale.)[3]

Doctorul Asif observă că lobul temporal stâng şi cortexul prefrontal s-au aprins în roşu intens ca răspuns la imaginea turnurilor în flăcări. Aceeaşi arie a prezentat supra-stimulare atunci când i s-a cerut să se gândească la ceva trist.

Dar, explică acesta, trecând la partea dreaptă, sub-activă, a creierului, în care undele se mişcă prea încet, „deşi ai simțit panică, corpul tău nu a răspuns cum ar fi trebuit acestor emoții".

Şi cortexul motor al lui Katie prezenta activitate sub cotele normale.

Ca şi cum, spune Asif, creierul lui Katie ar fi învățat la un moment dat pe parcursul vieții să blocheze orice input din direcția corpului său, chiar şi în timp ce cortexul prefrontal şi alte regiuni ale creierului îi transmit că ar trebui să se afle în stare de stres şi alertă.

Doctorul Asif o priveşte pe Katie ca şi cum i-ar citi în palmă amploarea suferinței. Îi arată din nou cortexul insular drept şi lobul parietal drept. „În mod paradoxal, această activitate de undă lentă ne ajută să înțelegem atacurile de panică", îi spune. „Ne spune că în zona emoțională a corpului nu există prea multă energie. Aceasta sugerează că atunci când viața devine copleşitoare sau când resimți anxietate, în loc să simți emoțiile în corp, tu închizi acest canal. Te disociezi

de mediul înconjurător şi intri în negare. Treci pe modul offline."

La început, poate să pară o soluție mai sigură, îi explică în continuare, „pentru că nu simți nimic. Dar apoi, începe iureşul gândurilor anxioase, care ajunge să te copleşească. Poate că simți cum aluneci într-o poziție defensivă şi începi să dai vina pe ceilalți şi pe tine". Această ruminație şi anxietate, „combinată cu închiderea şi lipsa experimentării sau a exprimării emoțiilor, poate creşte nivelul anxietății până în punctul în care nu mai poți suporta", spune Asif. „Viața ajunge să pară atât de imposibilă, că pur şi simplu pierzi până şi abilitatea de-a te mişca".

Însă vrea să mai sublinieze ceva. Când Katie a închis ochii în timpul scanării dinamice, undele sale cerebrale arătau aşa cum dr. Asif a observat adesea la persoane cu depresie. „Nu există un vârf al undelor alpha, nici măcar atunci când ochii sunt închişi."

„Vârfurile alpha sunt ritmuri foarte odihnitoare pentru creier", continuă el. „Când acestea lipsesc chiar şi atunci când ochii sunt închişi, putem spune că, de fapt, creierul nu se poate odihni, nici măcar în somn. Creierul nu cunoaşte niciun moment de respiro. Astfel, există mari şanse să te simți epuizată fizic mereu, ceea ce te va face să-ți doreşti şi mai mult să te închizi."

Katie aprobă uşor din cap, urmărind cu atenție spusele doctorului Asif, ca şi cum ar simți că este în sfârşit văzută aşa cum e. Cuvintele lui îi oferă darul validării.

„Cred că asta a început când erai foarte tânără", riscă Asif o explicație. „Acest tipar de unde lente îl observăm la persoanele cu istoric de traume în copilăria timpurie. E

maniera în care reacționează creierul copiilor. Creierul intră într-o stare de îngheț traumatic, într-un mod detaşat, pentru a se proteja de trăirea carnagiului emoțional. Se produce o breşă în activarea circuitelor şi de aceea putem vedea deviații în aceste regiuni." Face o pauză. „Vedem asta la mulți oameni."

Pornind de la informațiile din practica sa, continuă el, ar putea să facă presupunerea că Katie a avut experiențe adverse încă înainte de-a fi împlinit cinci ani.

În momentul acesta, Katie începe să plângă. „Îmi pare rău", spune. „Îmi pare rău." Începe să suspine incontrolabil, răpusă de toate emoțiile acumulate cât l-a ascultat pe dr. Asif.

Acesta îi aduce o cutie cu şervețele şi-şi aşază blând mâna pe umărul ei. Rămânem cu toții tăcuți. Compasiunea din cameră e aproape tangibilă.

Katie îşi şterge iar şi iar ochii. „Părinții mei se certau mereu", ne spune. „Tata lovea atât de tare pereții uneori, că trecea cu pumnii prin ei. Era foarte temperamental. Casa noastră era foarte instabilă."

„Şi tu ce făceai în momentele acelea?", întreabă Asif privind-o.

„Încercam să mă fac cât mai mică. Încercam să elimin din mintea mea tot ce se întâmpla." Uneori, îşi aminteşte Katie, „mă duceam afară şi alergam cât de tare şi de departe puteam, încolo şi încoace prin grădină. Îmi spuneam că totul va fi bine dacă nu mă voi opri din alergat".

Asif îi explică că influențele din mediul copilăriei nu pot fi separate de factorii biologici. Experiențele, relațiile cu adulții din jurul ei şi trauma modifică circuitistica creierului. Răspunsul emoțional şi dezvoltarea cerebrală sunt întreţesute cu experiențele noastre în lumea exterioară începând de la naştere. Toate interacțiunile cu adulții, toate imaginile, sunetele şi atingerile influențează noile circuite cerebrale. Iar aceste modificări din creier afectează la rândule felul în care răspundem lumii din jurul nostru mai târziu în decursul vieții, care încă o dată ne va influența experiențele.

În cazul lui Katie, spune Asif, nu e de mirare că până şi cea mai mică solicitare existențială i se pare prea mult. „Cortexul motor drept refuză mereu să facă ce i se spune", explică acesta.

Fața lui Katie se luminează dintr-odată. „Când mă uit la asta şi văd cum creierul meu nu răspunde, mă simt copleşită", mărturiseşte, ridicând o mână flască către imaginea creierului său care se roteşte încet în fața ochilor săi pe monitor, colorat în nuanțe de albastru, roşu şi verde. „Exact aşa mă simt, ca şi cum nu pot să răspund solicitărilor vieții. Nu mai departe de ieri eram atât de anxioasă gândindu-mă la excursia de azi, că a trebuit să mă întind şi nu am putut să-l duc pe Andrew la cursul de karate." Lacrimile îi curg şuvoaie pe obraji.

Dr. Asif, aşezat lângă ea pe fotoliul din piele maronie uzată, se apleacă către ea, cu coatele pe genunchi şi palmele împreunate în față, ascultând-o foarte atent. Pare să ştie intuitiv că în afară de o credință oarbă într-o metodă de tratament care ar putea să o ajute Katie nu mai are altceva.

„Trebuie să planific totul în cele mai mici detalii ca să mă pot duce fie şi până la cumpărături fără să trec printr-un atac de panică”, continuă ea. „Trebuie să merg dimineața, când nu sunt foarte mulți oameni în magazin. Asta îmi permite şi să mă întind câteva ceasuri mai apoi.” Râde autoironic. „Acum câțiva ani, am lipit o plăcuță sub soneria de la intrare, pe care scria cu litere mari, negre, NU SUNAȚI ŞI NU CIOCĂNIȚI, LĂSAȚI PACHETUL ŞI PLECAȚI, deoarece soneria sau ciocănitul în uşă sunt prea mult pentru nervii mei. Caut mereu să planific din timp cum să evit orice ar putea fi prea mult pentru mine. Este epuizant. Sunt sclava simptomelor mele.”

Îşi tamponează iar şi iar ochii cu şervețelele pe care le strânge în pumn. „Simt că vă uitați în sufletul meu. Toată lumea se întreabă mereu ce e în neregulă cu mine.” Face din nou câteva gesturi în direcția imaginii creierului ei. „Asta e în neregulă cu mine, chestia asta!”

„Ce văd eu aici îmi dă speranță, Katie”, o asigură Asif. „Putem vedea ce se petrece aici. Şi, după ce am lucrat cu mii de pacienți, ştim că putem aborda aceste probleme.”

„Dar atacurile mele de panică?”, întreabă ea. „Mă puteți ajuta cu asta?” Îşi şterge lacrimile din ochi.

Hasan Asif zâmbeşte. „Panica e una dintre chestiunile mai simplu de tratat”, îi răspunde el. „Mă aştept ca la finalul celei de-a doua săptămâni de tratament, simptomele tale să se reducă cu douăzeci până la treizeci la sută.” Face o pauză, după care adaugă: „Dă-mi două săptămâni ca să încerc să te ajut să ieşi din asta”.

În cazul lui Katie, ca în majoritatea cazurilor, spune Asif, se va încerca combinarea stimulării magnetice transcraniene

cu neurofeedbackul şi antrenarea nervului vag. Antrenarea nervului vag, explică el, o va ajuta pe Katie să-şi regleze răspunsul autonom al sistemului nervos la factorii de stres psihologici. Împreună cu echipa sa, îi va arăta cum influențează respirația şi ritmul cardiac scanările cerebrale şi cum răspunsul autonom al sistemului nervos îi afectează percepția despre lume şi despre sine.

„Vei învăța că tu deții abilitatea de a controla aceste regiuni, precum şi propria dispoziție emoțională”, îi spune.

Dar instrumentul cel mai util, crede Asif, va fi stimularea magnetică transcraniană. „Vom trimite impulsuri în partea dreaptă a creierului, pentru a contribui la modificarea forței de activare a neuronilor, încercând să activăm zonele cu unde lente.”

Katie vrea să înceapă imediat tratamentul, fără să mai piardă nicio clipă. Şi-a făcut deja programări pentru restul săptămânii, ştiind că poate renunța la ele în caz că nu vrea să urmeze tratamentul.

Numărătoarea inversă către schimbare

Ziua 1

Katie stă pe spate într-un fotoliu mare din piele, de data aceasta într-o cameră de tratament de mici dimensiuni în cabinetul din Bronxville al clinicii doctorului Asif, Brain

Wellness Center. Şi, cu această ocazie, Asif i-a pus o bonetă pe cap şi a introdus pastă de contact în găurile acesteia ca să poată lipi electrozii de scalp, pe care mai apoi i-a conectat la qEEG şi la aparatul de tomografie electromagnetică de rezoluție joasă. Câteva minute mai târziu, începe scanarea cerebrală dinamică în timp real, întocmai ca la vizita anterioară. Încă nu a început tratamentul propriu-zis; acum îi explică planul de tratament şi modalitatea în care, pornind de la descoperirile sale, va folosi stimularea magnetică transcraniană pentru a încerca să aducă la o funcționare normală zonele momentan disfuncționale.

„Mai întâi, ne vom concentra pe regiunea C4, pe cortexul senzorial motor din lobul parietal", îi explică. „Această zonă e responsabilă cu procesarea atingerii şi a senzațiilor din corp – ceea ce numim propriopercepție." Ajustează cu atenție stimulatorul magnetic astfel încât să trimită impulsuri în zona vizată. Apoi zâmbeşte către Katie. „Eşti gata?"

Văd cum figura ei e traversată de un val de anxietate. Pare prinsă într-un dialog interior privat, pe care îl pot intui doar vag.

„Respiră profund de câteva ori", îi spune dr. Asif, „şi, dacă poți, relaxează-ți muşchii." Centura respiratorie e fixată pe abdomenul lui Katie, iar degetele sale sunt conectate la senzori.

Transpiră. Mă roagă să-i scot puloverul. I-l scot şi-l aşez pe genunchii mei, sub mapa cu notițe pe care o țin în mâini. Se întinde din nou. Pieptul şi muşchii îi sunt încordați, iar figura ei e chiar mai palidă decât de obicei.

În loc să înceapă tratamentul, Asif împinge uşor într-o parte aparatul SMT. Îi arată lui Katie că imaginea creierului ei e colorată în roşu aprins, un tipar, de regulă, asociat cu atacurile de panică. Arată spre un al doilea monitor şi-i explică că în momentul acesta respiră la un ritm alert de 17 respiraţii superficiale pe minut.

„Înainte de a începe tratamentul, vom încerca să te ajutăm să înveţi cum să-ţi modulezi respiraţia, pentru a reduce răspunsul la stres al corpului”, îi spune lui Katie. El crede că „episoadele de panică se află în corelaţie directă cu iregularităţile sistemului autonom”.

În următoarele zece minute, îi arată cum să-şi regleze inspiraţiile şi expiraţiile pentru a se sincroniza cu ritmul regularizatorului respiratoriu la care e de asemenea conectată – şase sau şapte cicluri respiratorii pe minut.

„Tu îţi ţii mereu respiraţia, te decuplezi de la ce se petrece în jurul tău, ca şi cum ai fi într-o stare de panică şi îngheţ”, îi spune. Graficul biometric pe care îl vedem pe ecran în faţa noastră compară respiraţia şi ritmul cardiac în timp real cu indicii optimi, anunţând când respiraţia e prea superficială sau prea rapidă.

După ce Katie începe să respire în cicluri mai lente, vedem pe scanarea cerebrală cum activitatea lobilor frontali în regiunile prea active începe să se domolească.

Asta, spune Asif, e ceea ce se numeşte neurorespiraţie: calmarea prin respiraţie a tiparelor de activare neuronală în zonele din creierul lui Katie ce devin hiperactive când e anxioasă.

Odată ce a reuşit să-şi moduleze respiraţia la un ritm mai domol, Asif îi explică cum să facă o scanare a corpului, adică să închidă ochii şi să se concentreze progresiv pe fiecare parte a corpului, dându-şi voie să simtă conştient senzaţiile corporale de la nivelul capului şi gâtului, umerilor, pieptului, braţelor, palmelor şi aşa mai departe pe toată lungimea corpului, până ce ajunge la degetele de la picioare. Apoi îi cere să repete întreg procesul.

Abia după toată această pregătire, când Katie e într-o stare de calm, Asif începe stimularea magnetică transcraniană.

Trece cu stimulatorul SMT peste exact acelaşi punct de pe craniul ei. Se aude un scurt sunet pulsatoriu... zzz... zzz... zzz, unu, doi, trei. Durează doar câteva secunde[38].

Asif se asigură că pacienta e în regulă. „Totul bine?"

Totul foarte bine.

„Voi aplica treizeci de repetiţii", îi spune. Se aude din nou o secvenţă de bzzz... bzzz... bzzz.

---

[38] Potrivit lui Pascual-Leone, e important de observat curentul electric indus în SMT destul de puternic, ajungând până la o mie de amperi. Protocoalele de siguranţă ale SMT specifică faptul că intensitatea SMT trebuie stabilită individual pentru fiecare pacient, măsurând răspunsul cerebral la un singur impuls SMT de diferite intensităţi. Aceasta se numeşte determinarea „pragului motor" şi defineşte intensitatea stimulării ce urmează a fi folosită într-un caz sau altul. De asemenea, adaugă acesta, pacientul trebuie să poarte dopuri de urechi pentru a-şi proteja pavilioanele auditive de sunetul de clic al dispozitivului SMT, care e foarte puternic, chiar dacă pacientul, din pricina duratei foarte scurte a sunetului, nu îl percepe ca fiind intens.

Terapia continuă. Dr. Asif mişcă aparatul SMT, ajustând şi aplicând impulsuri în trei puncte diferite. În ultimul punct, în loc să aplice mai multe seturi de câte opt impulsuri rapide, aplică o serie mai lungă de şaizeci de apăsări.

În timpul acestui proces, Katie este rugată să continue respirația neuronală şi scanarea corporală.

Şi apoi e gata. Şedința s-a încheiat.

„Pe durata zilei, te rog să te concentrezi asupra simțurilor tale", îi spune Asif lui Katie. „Observă cum cade lumina pe copaci. Ascultă sunetele. Acest tratament va genera multă emoție în tine. Încearcă să rămâi în contact cu corpul tău. Ieşi din minte."

Dr. Asif o va primi pentru o nouă şedință în ziua următoare şi pentru încă una după o altă zi. Apoi Katie poate să se întoarcă acasă, la copiii ei, urmând să revină la începutul săptămânii următoare pentru încă o săptămână de tratament. Asif spune că preferă să facă cel puțin trei şedințe de tratament pe săptămână cu pacienții care vin din afara oraşului, pentru a ajuta creierul să primească eficient mesajul că aceste modificări sunt noua modalitate de funcționare în lume şi să înceapă să se adapteze[39].

Când ieşim din cabinet, o întreb pe Katie cum se simte.

„Sunt obosită, dar mă simt foarte bine!", îmi răspunde. Pleacă la hotel ca să se odihnească. Vrea, de asemenea, să-şi modifice planurile de călătorie. Ar fi trebuit să prindă un

[39] Ghidul aprobat de FDA specifică cinci zile de tratament săptămânal până la şase săptămâni consecutiv.

tren cu care va ajunge acasă spre miezul nopții, însă asta o indispune, aşa că preferă să plece a doua zi, astfel încât să se odihnească nițel înainte de a-şi vedea copiii.

Ziua 2

„Ai visat ceva?”, o întreabă dr. Asif pe Katie a doua zi, după ce o conectează la aparatură. Sunt aşezați față în față. Asif, cu palmele aşezate între genunchi, se apleacă uşor în față. Vârfurile degetelor sale se ating uşor, într-o formă care aduce cu o mudra yoghină.

Ea dă din cap afirmativ. „Am visat că pluteam deasupra copiilor mei, iar ei se jucau. Simțeam o tristețe apăsătoare, ca un nor greu, peste tot în jurul meu.”

„Ce era tristețea asta?”

„Durerea de a fi pierdut atât de multe din viața copiilor mei în toți anii ăştia. Apoi, în vis, a început să mi se facă rău, am simțit cum mi se răscoleşte stomacul şi am început să mă panichez – şi atunci m-am trezit.” Dar, continuă ea, „am folosit tehnica de respirație şi am reuşit să mă calmez. Apoi am adormit din nou”.

„Cum te simți acum?”

„Obosită. Ieri a trebuit să refac planurile de călătorie astfel încât să mai stau o zi şi mi-e atât de greu să iau mici decizii în privința trenurilor şi a persoanelor care să stea cu copiii cât timp sunt plecată şi tot restul. E foarte, foarte stresant.”

„Mi se pare că ți se umezesc ochii”, îi spune Asif. „Eşti conştientă că simți tristețe sau anxietate?”

Ea aprobă din cap. „M-am temut că, dacă mai stau o zi, ar putea fi prea mult pentru copiii mei”, spune. „Dar mi-a fost frică că nu mă voi simți prea bine dacă nu voi mai sta o zi să mă odihnesc. M-am simțit prinsă în capcană între nevoia de a-mi găsi ritmul şi a-mi face familia fericită.” Face o pauză. „Cred că e îngrijorarea mea dintotdeauna; că nu mă voi simți bine orice aş face.”

„Asta e una dintre fricile tale primare, încă de când erai mică”, îi spune Asif.

Katie are lacrimi în ochi. „Simt că am pierdut atât de multe.” Lacrimile îi curg pe obraz.

În timp ce ea vorbeşte, dr. Asif se ridică şi îi spune că va începe şedința de SMT. „Vom lucra pe zonele care au de-a face cu luarea de decizii.”

După SMT, urmează o şedință de neurofeedback. „Intenția noastră este să întărim noile tipare cerebrale pe care sperăm să le obținem”, îi explică.

„Cum voi şti că asta mă ajută?”, întreabă Katie.

„De multe ori, mai întâi ceilalți vor observa schimbări la tine. Vor observa că răspunzi diferit lumii înconjurătoare”, îi spune el. „Pe măsură ce creierul tău va începe să învețe noi tipare, tu vei începe să observi modificări în viața de zi cu zi.”

Ziua 10

După ceva mai mult de-o săptămână, mă întâlnesc din nou cu Katie în camera de aşteptare a cabinetului dr. Asif. „Cum te simți?”, o întreb eu, cu pixul în mână.

„Cred că pot spune că mă simt ceva mai vie”, spune ea. „Ceva mai puțin moartă pe dinăuntru.” Zâmbeşte scurt, dar vesel. „Lucrurile sunt oarecum... mai uşoare pentru mine!”

Sunt uimită. Au trecut doar opt zile de când am văzut-o ultima oară. Nu am fost prezentă în cea de-a doua săptămână de tratament, iar ea de-atunci până acum a fost acasă, cu familia ei. Vocea ei e mult mai plină de inflexiuni.

„E greu să exprim în cuvinte”, continuă ea. „Mă simt... mai uşoară.”

„În ce sens?”, o întreb.

„În primul rând, nu mai am nevoie să dorm două ore în timpul zilei, ceea ce pentru mine e colosal.”

Îmi povesteşte cum a fost şedința de neuroterapie cu dr. Asif din ziua precedentă. „Mi-a explicat că va lucra pe zone asociate cu ataşamentul timpuriu”, îmi spune. „M-a întrebat despre evenimentele problematice din copilărie. I-am povestit cât de singură şi de izolată mă simțeam pe când aveam doisprezece sau treisprezece ani – cât de urâtă, de neatractivă – pur şi simplu nedemnă de nimic. Şi am văzut cum se aprind regiuni din creier despre care el mi-a explicat că sunt legate de ataşament, panică şi închidere în sine.”

După tratamentul cu stimulare magnetică transcraniană, ariile acelea s-au modificat, spune Katie. Şi a simțit cum

ceva se modifică şi în interiorul ei. „Pentru întâia oară în viața mea, am simțit că se modifică ceva în felul în care mă percep pe mine însămi. Nu mă mai simt atât de copleşită de dispreț de sine, poate?”

Jumătate de oră mai târziu, Katie e conectată la echipamentul de neuroterapie, aşteptându-l răbdătoare pe dr. Asif. Se tot uită la telefon, pentru a verifica ora; are un tren de prins în doar câteva ceasuri. La exact treizeci de minute după ora stabilită, dr. Asif apare, fără a-i oferi o explicație pentru întârziere – deşi mai târziu avea să spună că pur şi simplu a avut un alt pacient. „Cum te simți, Katie?”

„Mă simt bine!”, îi răspunde Katie prompt, dar cu o urmă de iritare în glas.

„Spune-mi ce înseamnă bine pentru tine.”

„Păi, mă simt bine, dar şi furioasă”, răspunde ea, pe un ton încordat.

„Ce înțelegi prin furioasă?”

„Mă simt invalidată”, îi mărturiseşte ea. „E suficient de complicat pentru mine să vin aici, cu copiii acasă şi cu părinții mei şi alte persoane având grijă de ei. V-am explicat că simt multă anxietate când trebuie să călătoresc. Mă supără că, deşi ştiți ce trebuie să fac ca să ajung aici şi să urmez acest tratament, totuşi mă faceți să aştept.”

„Îți e familiar acest sentiment de invalidare?”, o întreabă el.

Întrebarea are un efect neaşteptat de puternic asupra ei. Începe să plângă. „Da”, răspunde. „Mama îmi spunea

mereu, Katie, eşti prea emotivă! Viața e prea grea pentru tine! Trebuie să fii mai dură!”

„O lipsă a validării, ca şi cum orice ai fi simțit, nu era în regulă?”, o descoase el mai departe.

„Părinții mei nu mi-au încurajat niciodată sentimentele. Pentru ei, sentimentele nu există. Important era întotdeauna să mă descurc. Să intru la o şcoală bună. Să am rezultate bune.”

Pe măsură ce stau de vorbă, Asif începe şedința de SMT. Operând şi scanarea dinamică în acelaşi timp, îi explică: „Putem fi siguri că suntem pe calea cea bună”.

Vorbind, îi arată anumite tipare cerebrale. „Când rămâi tăcută, cauți să faci pe plac, îți reții furia, vedem tipare în partea dreaptă a creierului, care ne arată că întâmpini dificultăți în trăirea propriilor emoții”, îi explică. „Însă când punem pulsul SMT pe această zonă înghețată, iar tu începi să-ți dai voie să trăieşti emoțiile, observăm că aceste regiuni revin la homeostază.” Apoi îi arată lobul temporal stâng. „Această arie prezenta tipare neregulate, dar, după ce am stimulat în mod direct neuronii corticali, vedem cum aceştia se aprind în noi tipare. Creierul tău chiar devine mai puternic prin asta.”

Face o pauză, apoi continuă. „Percepțiile noastre sunt bazate pe tiparele de aprindere neuronală. Ajutând aceste tipare să se modifice, vei simți cum se modifică multe lucruri.”

Îi mai arată o modificare majoră pe care a observat-o. „Undele tale cerebrale prezintă acum vârfuri alpha imediat

după stimulare. Asta e o veste foarte bună. Ne spune, de asemenea, că ne aflăm pe drumul cel bun."

„Cum îți simți acum corpul?", o întreabă Asif la finalul tratamentului.

„Simt un amestec de pace fiziologică şi emoțională, cred", răspunde Katie. „Alinare, poate?"

„Adevăratele efecte vor fi evidente în diferența pe care o vei constata când vei trece printr-un moment stresant, iar tu vei răspunde altfel decât până acum", îi spune. „Schimbările majore nu apar în timpul tratamentului, ci în săptămânile ce vor urma. Va fi tot mai satisfăcător – în opoziție cu înfricoşător – să acorzi atenție stărilor tale emoționale şi să practici introspecția. Iar apoi, observându-ți emoțiile, vei putea să le exprimi, să răspunzi diferit, mai hotărât, din puterea propriilor sentimente, în loc să te detaşezi şi să intri în modul de panică."

„A observat cineva din jurul tău o modificare la tine?", o întreb pe Katie în timp ce ieşim din cabinetul doctorului Asif.

„Azi de dimineață, când am sunat-o pe mama ca să văd ce fac copiii, mi-a spus «Katie, vocea ta e diferită, parcă eşti mai veselă, mai puțin stresată şi obosită»„, îmi spune. „I-am zis că într-adevăr mă simt bine! A rămas mută o clipă, după care mi-a spus: Nu-mi amintesc când ai spus ultima oară asta. S-a bucurat cu adevărat pentru mine."

„În weekend e ziua lui Andrew", continuă ea. „Abia aştept ziua fiului meu! Nu am simțit niciodată asta înainte de un eveniment. Acum două săptămâni, chestia asta m-ar fi

stresat cumplit şi aş fi tras de mine cât să fiu sigură că se simt bine copiii. Ar fi fost o agonie. Dar acum, mă simt, nu ştiu, fericită să pot fi acolo, mental, cu copiii mei."

Ziua 17

La finalul celei de-a treia săptămâni de tratament, mă întâlnesc din nou cu Katie în New York. Tocmai a terminat turele şapte, opt şi nouă de tratament SMT.

Ne întâlnim la un Starbucks pe 42nd Street, unde e foarte aglomerat şi multă gălăgie. Ne aşezăm la o masă lângă intrarea de la toaletă, unde oamenii stau la rând la un metru de noi. Printre ei e şi o mamă cu un prunc plângând în braţe.

„Sigur vrei să stăm aici?", o întreb pe Katie, curioasă cum se descurcă cu haosul implicit din spațiile în care se adună mulți oameni.

„Da!", îmi răspunde. „Sunt bine! E... absolut fantastic să simt că pot sta aici şi pot face asta."

„Totuşi, când ne-am întâlnit pentru prima oară...", încep eu.

„Ştiu! Ştiu!", îmi spune. „Nu puteam suporta cafenelele. N-aş fi putut sta aici. Acum, lucrurile... sunt mult mai uşoare. Sunt ok cu oraşul, cu străzile, cu gălăgia, traficul. Ultima oară când am fost în oraş, mă îngrozeam odată la câteva minute." Vocea ei are culoare şi o inflexiune pe care nu am mai auzit-o până acum în glasul său.

„E pentru prima oară în viața mea că pot să am o zi plină”, îmi spune. Zâmbeşte, atât cu gura, cât şi cu ochii, când vorbeşte. Îmi amintesc cum, când ne-am cunoscut, părea că muşchii săi faciali au două opțiuni: nefuncțional şi zâmbet forțat.

„De obicei, până la prânz simțeam nevoia să mă întind.” Se uită la ceas. „Acum e trecut de două şi mă simt bine.”

„Şi am mai observat o schimbare”, adaugă. „În ultimele zile, m-am trezit de câteva ori cântând. Nu mi-a plăcut niciodată muzica, e ceva ce mă stimulează prea mult. Am avut mereu nevoie de linişte, acasă sau în maşină. Copiii au fost mereu obligați să asculte muzică la căşti. Dar acum... ei bine, cânt la duş. Iar în maşină cânt împreună cu copiii pe muzica lor.”

Devine foarte serioasă pentru o clipă. „Realizez cât am pierdut din viața lor şi cât au avut ei de pierdut din pricina limitărilor mele. Atâta amar de vreme, în loc să fie cu ei, mintea mea a fost un magnet de griji oribile despre ce ar putea să li se întâmple. Îmi amintesc că acum nu mai departe de trei sau patru săptămâni, mă întrebam dacă ar trebui să avem hotdog la ziua lui Andrew. După care încercam să-mi amintesc cum se face manevra Heimlich. Apoi am sunat-o pe mama şi pe babysitter ca să le anunț că trebuie să repetăm manevra înainte de petrecere. În loc să fiu cu copiii mei, am fost prinsă într-un şir neîntrerupt de gânduri stresante. Mă înfurie numai şi să mă gândesc la asta.”

„Am fost mereu urmărită de această tristețe şi acest sentiment de panică amorf, de această groază, de când mă ştiu”, continuă ea. „Am ştiut mereu că nu mă bucur la fel cum se bucură ceilalți oameni. Şi au existat momente atât de proaste, când am fost atât de jos, că am simțit că

moartea mea ar fi o uşurare, ba poate chiar şi pentru cei de lângă mine."

Trăind acum o modificare atât de profundă în starea ei emoțională, explică mai departe, învârtind un săculeț cu ceai de mentă în cana din fața ei, simte o furie reziduală față de „o societate care crede că depresia şi anxietatea sunt o alegere. Am auzit atât de mulți oameni în ultimii douăzeci de ani zicându-mi «Îți faci prea multe griji!» sau «Vei depăşi asta dacă te vei strădui din răsputeri!». Suferința mea le producea disconfort. În societatea noastră, ajungem cu toții să credem în mitul ăsta, că depresia e cumva ceva opțional."

Şi încă un lucru pe care l-a dobândit în urma terapiei cu dr. Asif, îmi spune în timp ce scoate săculețul de ceai din cană şi soarbe o gură, „este eliminarea sentimentului de ruşine pe care l-am cărat după mine. Acum văd că ce se petrece în creierul meu este real. Văd cum creierul meu e diferit din punct de vedere calitativ de alte creiere. Şi constat, odată cu modificarea tiparelor mele de activitate cerebrală, că mă simt altfel în lumea asta".

„Pentru mine, e pur şi simplu un miracol", adaugă. „Şi am parcurs abia o treime din tratament."

Ziua 21

Katie mă sună când revine acasă după încă patru şedințe de tratament – în total, 13. Vrea să ştiu, îmi spune, că a reuşit să reducă la jumătate dozajul a două dintre medicamentele pe care le ia. L-a consultat şi pe psihiatrul din Virginia, pe

lângă dr. Asif, şi cei doi au fost de acord că nu mai are nevoie de doze atât de mari.

În timp ce vorbim, aud soneria casei ei.

Mai vrea să-mi spună ceva. Vorbeşte repede. „Am dat jos semnul de la sonerie! Acela cu NU SUNAȚI ŞI NU CIOCĂNIȚI! Pur şi simplu nu mai e nevoie de el.” Face o pauză. „Aproape că simt că femeia aceea care avea nevoie de o lume fără sonerii era o altă femeie; tot o variantă a mea, dar nu eu. Simt că revin la mine însămi.”

„Trebuie să plec!”, îmi spune, înainte să apuc să o întreb ceva. „Aştept un grup de copii şi mamele lor la o întâlnire de joacă cu Andrew şi se pare că au ajuns!”

Sunt uluită. Înainte să închidă, aud din nou soneria sunând insistent şi pe fiul ei strigând-o, „Mamă! Mamă! Au sosit!” Pentru mine, asta e muzica haotică şi fericită a vieții de familie.

Mai târziu, vorbesc la telefon cu dr. Asif şi-i mărturisesc că sunt uluită de schimbarea lui Katie. Îi mai spun că ştiu că nu toți pacienții răspund atât de bine ca ea la tratamentul SMT (unii pacienți din cercetările clinice nu răspund deloc). Şi, adaug, sunt conştientă că există precauții foarte serioase privind persoanele care pot beneficia de SMT – persoanele cu stimulatoare cardiace, de pildă, nu pot urma acest tratament, întrucât încărcătura magnetică poate opri stimulatorul[40]. SMT nu a fost studiată la pacienții cu

[40] Există şi rapoarte, rare, de pacienți care au făcut crize în timpul tratamentului. La fel ca în toate tipurile de tratament, pacienții interesați de SMT trebuie, desigur, să țină cont de propriul istoric medical, să

tulburare bipolară şi există îngrijorări cum că la anumiți pacienți cu depresie bipolară, SMT ar putea agrava simptomele.

Şi mă mai gândesc la ceva: ca jurnalist ştiințific, mă întreb dacă modificările vor fi de lungă durată. E posibil ca răspunsul lui Katie să fie, parțial, un fenomen placebo? E greu de acceptat că un psihic precum cel al lui Katie, care a suferit atât de mult timp, ar putea fi ameliorat atât de rapid.

Asif îmi spune că el crede că aşa arată vindecarea atunci când aducem la un loc cele mai sigure şi eficiente instrumente deja existente pentru a ajuta creierul să revină la o stare de homeostază. Când microglia îşi încetează activitatea, neuronii încep repopularea şi activitatea sănătoasă, pozitivă.

Totuşi, în ciuda studiilor şi a succesului clinic care demonstrează că SMT poate fi o metodă benefică în cazul pacienților cu depresie şi anxietate rezistentă la tratament, domeniul psihiatriei e reticent în a o adăuga în instrumentarul de lucru, continuând să se bazeze aproape exclusiv pe abordarea farmaceutică. Implicațiile financiare sunt o altă problemă. Echipamentul de neuroterapie costă zeci de mii de dolari, sume pe care cei mai mulți psihiatri nu le pot investi. Iar tratamentul e costisitor şi pentru pacient. După ce asigurarea îi va deconta cele 30 de şedințe de terapie, Katie probabil tot va trebui să achite nişte mii de dolari (deşi cam tot atât ar fi avut de plătit şi după douăzeci sau treizeci de şedințe la psihiatru).

---

ceară opinia medicului lor şi să se asigure că practicianul care face SMT are experiență.

Asif speră ca într-o bună zi, prin asigurare medicală mai bună, neuroterapia să devină accesibilă pentru grupurile vulnerabile de peste tot: pentru adolescenții de liceu, de exemplu, „aşa încât să le putem antrena creierul să funcționeze optim înainte de debutul tulburărilor psihiatrice. Mi-ar plăcea să văd asta şi în centrele pentru bătrâni, pentru a-i putea ajuta cu anxietatea şi pierderile de memorie”.

O nouă eră în medicină

Toate acestea ne conduc către o întrebare mai amplă: dacă microglia ne manipulează sănătatea şi creierul, ce căi promițătoare există care ne-ar permite să manipulăm în siguranță şi să reorientăm acțiunile celulelor microgliale deturnate, pentru a ajuta neuronii şi sinapsele să crească din nou, şi creierul să se vindece?

Astăzi, atât în laboratoarele de cercetare clinică, cât şi în mediul terapeutic, oamenii de ştiință descoperă abordări extraordinare de calmare a microgliei hiperactive, pentru a le face să funcționeze aşa cum le-a proiectat natura: în rol de îngeri ai creierului, mai degrabă decât asasini orbi.

Creierul, cu neuroplasticitatea sa minunată, răspunde splendid la intervenții, odată ce am înțeles cum anume să intervenim.

Capitolul 10

Desluşirea Alzheimerului

E o zi neobişnuit de toridă, la jumătatea lunii mai, în Cambridge, Massachusetts, cu temperaturi de aproape 35 de grade. Totul e toropit. Frunzele arborilor ginkgo, care umbresc parţial vechile trotuare din cărămidă roşie dintre Massachusetts Institute of Technology şi Harvard, atârnă ca lipsite de viaţă. Trecătorii se ascund sub intrările clădirilor pentru a-şi şterge sprâncenele de sudoare. Întreg oraşul pare că funcţionează cu încetinitorul.

Însă în turnul gri şi răcoros, cu pereți din sticlă, unde se află sediul Institutului Picower pentru Învățare şi Memorie din cadrul MIT, Li-Huei Tsai, doctor în ştiințe, cercetătoare în neuroştiințe cognitive şi directoare a Picower, vorbeşte entuziasmată, explicând descoperirea pe care a făcut-o în 2016, prin care a demonstrat cum pot fi deturnate microgliile şi puse la treabă pentru a inversa ravagiile biologice produse de Alzheimer.

Idea că microglia deraiată poate fi restartată pentru a trata Alzheimerul poate să sune a medicină din era Star Trek, dar Tsai împreună cu echipa sa au inițiat deja cercetările clinice, folosind o metodă de accesare a creierului cunoscută ca GENUS – prescurtarea de la gamma entrainment using sensory stimuli[41], ori, mai popular, terapie prin lumină gamma intermitentă – de reprogramare a celulelor

[41] Antrenare gamma prin stimulare senzorială. (N.red.)

microgliale, aşa încât acestea să stimuleze reluarea creşterii sinapselor şi curățarea plăcilor şi nodurilor[42].

Tsai îmi povesteşte despre descoperirea sa, în mare parte accidentală, la masa de conferințe ovală care domină spațiul biroului său. Între noi se află o cutie lungă din plastic transparent, asemănătoare cu o casoletă Tupperware de mari dimensiuni. În cutie, o mică placă de bază şi o unitate de procesare sunt ataşate cu bandă izolantă neagră de mai multe fire, care se conectează cu o mică tijă neagră din plastic ce iese printr-o gaură din partea laterală a cutiei. La capătul tijei se află mai multe becuri cu LED.

Maşinăria improvizată e atât de simplă că pare mai degrabă un proiect de gimnaziu asamblat pe masa din bucătărie decât descoperirea epocală a unui om de ştiință. Dar povestea din spatele ingineriei de precizie high-tech şi a descoperirii lui Tsai capabile să modifice paradigma actuală sunt deja legendare în lumea neuroştiinței.

*

În 2015, Tsai, trecută deja de vârsta de 50 de ani, era preocupată de câteva gene despre care tocmai se descoperise că sporesc probabilitatea de apariție a

[42] Plăcile sunt depozite de proteine numite beta amiloizi ce ajung să formeze plăci amiloide, care se depun în jurul celulelor nervoase moarte şi perturbă funcţionarea celulară. Nodurile sunt acumulări anormale dintr-o proteină numită tau ce se adună în neuroni. Proteinele tau se lipesc între ele şi se răsucesc în noduri ce dăunează comunicării sinaptice dintre neuroni, rezultând în simptome ale bolii Alzheimer.

Alzheimerului, fără însă a ajunge la concluzii satisfăcătoare. Zeci de mutații genetice păreau să joace un rol în fiecare etapă a bolii, iar ea se temea că „va dura o veşnicie”, după cum spune chiar ea, să traducă descoperirile ştiințifice în intervenții semnificative.

Atunci a început să privească Alzheimerul din perspectiva ingineriei computerizate. „Creierul chiar funcționează ca o unitate de procesare a informațiilor”, îmi spune, cu palmele împreunate pe marginea fotoliului pe care stă. „Creierul face miliarde de conexiuni rapide în interval de câteva milisecunde, din care răsar mereu noi şi noi instrucțiuni. Iar acest sistem complex de procesare este ghidat de unde cerebrale ritmice, care organizează neuronii pe ansambluri în diferite regiuni, aşa încât aceştia să-şi îndeplinească rolurile prescrise.” Seamănă, continuă ea, „destul de mult cu o mică orchestră compusă din diferite grupuri de instrumente, toate cântând note diferite – dar grupurile trebuie totodată să lucreze împreună, sub acelaşi dirijor, pentru a produce muzică armonioasă”.

Dirijorul suprem, pe care îl ascultă toate regiunile, este semnalizarea electrică.

Tsai şi echipa sa şi-au pus următoarea întrebare: care ar fi primele indicatoare potrivit cărora semnalizarea electrică a creierului începe să dea erori la debutul bolii Alzheimer, cu mult înainte de apariția simptomelor propriu-zise?

Tsai a înțeles că o cale de-a realiza aceasta ar fi analiza ritmurilor undelor cerebrale. Şi s-a dovedit, într-adevăr, că o anumită undă cerebrală, cunoscută drept ritmul gamma, era „cu adevărat compromisă” în stadiile incipiente ale bolii. Undele gamma sunt esențiale pentru activitatea mai intensă a undelor cerebrale, legată de atenție, percepție şi memorie.

Oamenii de ştiinţă de la Universitatea din San Francisco, California, au demonstrat deja că în Alzheimer, perturbările activităţii undelor gamma sunt evidente în regiuni cerebrale asociate cu cogniţia complexă, în special în hipocamp şi cortexul prefrontal, regiuni cruciale în memorie şi atenţie.[1]

Toate acestea i-au dat o idee lui Tsai. „M-am întrebat ce-ar fi dacă am putea spori forţa undelor gamma şi a semnalizării electrice pentru a ajunge la cotele normale regiunii hipocampice – adică la cotele de dinainte de apariţia Alzheimerului?"

La vremea aceea, Tsai spera să poată modifica activitatea neuronilor prin modificarea semnalizării în creier. „Microgliile nu erau deloc în atenţia mea." Râde. „Eu speram ca prin manipularea undelor gamma să pot restaura funcţionarea neuronilor din hipocamp."

Tsai descoperise deja, în cadrul unor studii pe animale, că livrarea unor impulsuri luminoase de 40 de hertzi direct în hipocamp, printr-o tehnică numită optogenetică, stimulează neuronii.[2] Doar că această tehnică prezenta şi nişte neajunsuri majore. „Optogenetica este destul de invazivă", îmi spune. „Presupune introducerea unor fibre optice direct în hipocamp şi a luminii laser în creier. Apoi folosim lumina laser pentru a controla semnalizarea electrică şi activitatea neuronilor." O abordare ce, cu siguranţă, nu putea fi folosită în tratamentul cotidian al pacienţilor cu Alzheimer în viitorul apropiat.

Tsai şi echipa sa de neuroingineri au început să lucreze la un program de computer care să le permită să trimită impulsuri luminoase ţintite în exteriorul creierului, în mod neinvaziv, la animale. Au reglat programul computerizat aşa încât o fâşie de lumină LED dintr-o tijă manipulată manual

să pâlpâie la frecvența oscilațiilor undelor gamma. Apoi, folosind acest aparat de lumină LED intermitentă, au început să trateze şoarecii aflați în stadii incipiente ale Alzheimerului cu ceea ce au numit terapie luminoasă intermitentă de undă gamma[43].

„Am început să aplicăm şoarecilor lumină intermitentă de undă gamma la 20 de hertzi", explică Tsai entuziastă, în timp ce figura i se luminează la amintirea acelor momente inițiale de descoperire. „Am aplicat acest tip de terapie timp de o oră." Aruncă din când în când o privire către cutia din plastic aşezată între noi, ca şi cum ar fi încă uimită de ce a reuşit să realizeze cu ajutorul acestui aparat simplu.

Rezultatele imediate ale experimentului său au fost atât de uluitoare, că i-a fost greu să creadă ce vedea că se întâmplă în creierul şoarecilor. „După o oră, am constatat o reducere de patruzeci până la cincizeci la sută din cantitatea de proteine beta-amiloid în regiunile cerebrale analizate, mai precis cortexul vizual, responsabil cu procesarea vederii."

Tsai a mai descoperit ceva absolut incredibil. „Am aflat că terapia cu lumină intermitentă de undă gamma nu afecta doar activitatea neuronilor, ci şi activitatea microgliei. Aplicând unde gamma la anumite frecvențe, am provocat funcționarea normală a microgliilor. Acestea au început să curețe proteinele amiloide!"

Microgliile nu au devenit simpli îngrijitori conştiincioşi, ci o echipă de intervenție extrem de eficientă, curățând

---

[43] Aceşti şoareci tineri suferinzi de o variantă de Alzheimer au dezvoltat proteine amiloide, însă proteinele nu au apucat să se depună în plăci amiloide, aşa cum se întâmplă în cazul şoarecilor mai vârstnici.

proteinele amiloide. Au spart, digerat şi eliminat proteinele beta-amiloide existente. „În doar o oră, microgliile au curățat jumătate dintre proteinele amiloide toxice din creier, fără a vătăma țesutul cerebral.” Trebuie spus din nou că acest experiment a fost derulat pe şoareci aflați în stadiile incipiente ale Alzheimerului.

Mai mult, nu doar că microgliile au curățat depunerile, dar după ce au transformat proteinele beta-amiloid în bucățele, acestea au devenit deşeu complet inofensiv. Erau de-acum suficient de mărunte încât să poată fi transportate prin căile limfatice cerebrale – aceleaşi vase imunitare limfatice despre care Jony Kipnis a aflat recent că traversează spațiul meningeal al creierului şi se conectează cu căile imunitare limfatice ale corpului.

Descoperirea lui Tsai a fost „complet accidentală”, după cum singură recunoaşte, lăsându-se pe spate în fotoliu şi ridicând mâinile în aer într-un acces de veselie despre care bănuiesc că e destul de rar în cazul unui cercetător în neuroştiințe care coordonează o echipă de treizeci de oameni într-una dintre cele mai prestigioase instituții de cercetare din lume. „Asta e frumusețea cercetării”, îmi spune. „Nu ştii niciodată unde te va purta ştiința.”

Cu toate acesta, când a văzut rezultatele experimentului său, singurul gând a fost: Voi reuşi vreodată să reproduc aceste rezultate? Mărturiseşte că nu a dormit trei nopți la rând. „Era destul de greu să accept că ceea ce vedeam era adevărat. Mă tot gândeam, ce informații aş putea să adun ca să mă conving că ceea ce vedeam era adevărat? Dacă aş putea identifica cu precizie care sunt evenimentele moleculare modificate şi mi-aş putea explica mie însămi aceste modificări, aş avea mult mai multă încredere în descoperirile mele.”

Aşa că Tsai şi echipa sa au marcat țesuturi din hipocampul şoarecilor pentru a putea observa mai în detaliu activitatea microgliei în creier, folosind metoda originală, invazivă de stimulare cerebrală – optogenetica. După care au pornit dispozitivul de stimulare prin laser şi au aşteptat. Şi au descoperit ceva năucitor.

Înainte de aplicarea tratamentului, „microgliile pur şi simplu zăceau acolo, fără să facă mare lucru. Doar secretau citokine neurotoxice", îmi explică Tsai. Celulele microgliale păreau mici şi cam bolnave. „Dar după numai o oră de tratament optogenetic, acestea au înviat şi s-au făcut de două ori mai mari – acum arătau sănătoase şi puse pe treabă! După o oră, 90% dintre microglii au început să curețe proteinele amiloide. Le-am pus la treabă în doar o oră!"

Doar că existau şi două probleme. În primul rând, după 24 de ore, proteinele amiloide au revenit la nivelul de dinainte de intervenție. În al doilea rând, tehnica optogenetică presupune crearea unei găuri fizice în craniu.

Asta a convins-o pe Tsai şi echipa sa să revină la utilizarea tehnicii GENUS noninvazive, pentru a vedea dacă un curs de tratament mai îndelungat cu terapie prin lumină intermitentă de undă gamma – aplicată în siguranță, din exteriorul craniului – ar putea reduce permanent depunerile amiloide. De data asta au folosit pentru tratament şoareci mai în vârstă, care dezvoltaseră deja aglomerări de depuneri amiloide asociate cu stadiile târzii ale Alzheimerului, pentru o oră pe zi, timp de şapte zile.

Au observat ceva complet nou. Tratamentul de lungă durată cu lumină intermitentă de undă gamma, explică Tsai, a dus

la o reducere a aglomerărilor de depuneri amiloide asociate cu Alzheimerul avansat.

Aplicarea tratamentului cu impulsuri de lumină intermitentă a modificat microgliile din agenți ai haosului ce secretau substanțe chimice toxice care vătămau alte celule din creier, în gardieni proactivi ai creierului, aşa cum le-a proiectat natura.

După tratament, microgliile au devenit remarcabil de fluide. Au liniştit neuronii, i-au îmbăiat în agenți antiinflamatori, protectivi; au reparat sinapsele vulnerabile şi au stimulat creşterea noilor neuroni, repopulând hipocampul. Şi au făcut toate acestea în timp ce continuau să răscolească creierul în căutare de depuneri şi noduri pe care să le elimine. De data aceasta, rezultatele nu au mai fost de scurtă, ci de lungă durată – până la o săptămână.

Creierul a început să se vindece.

„Simt că trăiesc într-un vis – e aproape magic, suprarealist", mărturiseşte Tsai. „Simt că m-aş putea trezi într-o zi şi spune că nu, asta nu poate fi adevărat." Îşi lasă ambele palme pe masa din fața ei şi respiră adânc. „Dar este adevărat", adaugă imediat, cu ochii de un căprui închis sclipindu-i. „Iar acum încercăm să aflăm dacă poate funcționa şi în creierul uman."

Tsai şi-a publicat descoperirile mai întâi în revista Nature, în 2016, iar mai apoi încă un studiu în Cell, în 2019.[3] Între timp, şi alți cercetători au descoperit că aplicarea de doze de ultrasunete specifice, noninvazive influențează microgliile să curețe depunerile care apar în Alzheimer pe modele animale. Cercetătorii de la Queensland Brain Institute din cadrul Universității din Queensland, Australia, au descoperit că

tratamentul repetat cu ultrasunete reduce cu 75% depunerile amiloide din creierul şoarecilor – iar şoarecii astfel trataţi au demonstrat performanţe îmbunătăţite la sarcini de memorie, inclusiv recunoaşterea obiectelor şi alergarea prin labirint.[4]

Descoperirile lui Tsai şi ale altor cercetători au contribuit la redirecţionarea cercetării din domeniul Alzheimer către o abordare care priveşte această boală ca pe o problemă a sistemului imunitar al creierului – o boală a microgliilor. Tsai a publicat, în 2018, o lucrare în care prezenta instrucţiunile echipei sale pentru asamblarea aparatelor cu lumină LED intermitentă noninvazivă – sau GENUS – în speranţa că şi alte laboratoare vor începe să folosească terapia cu lumină intermitentă de undă gamma în efortul de a înţelege mai bine cum s-ar putea trata nu doar Alzheimerul, ci şi poate tulburări ale creierului, precum autismul şi schizofrenia.[5]

„Ştim că microgliile ar trebui să se ocupe de eliminarea depunerilor şi nodurilor care apar în creier, dar în Alzheimer, dintr-un motiv necunoscut, acestea nu-şi mai fac treaba”, spune Tsai. „În schimb, contribuie la inflamaţia creierului.”

Ce anume transformă microgliile din element benefic, într-unul malign?

Conexiunea microglii-gene-Alzheimer

Vă amintiți că în 2016, laboratorul condus de Margaret McCarthy de la Universitatea din Maryland a demonstrat că, odată ce microgliile sunt provocate să intre într-o stare inflamatorie prelungită, apar modificări în genele care supraveghează modul în care microgliile se vor comporta pe termen lung, cauzând neuroinflamație galopantă.[6] Şi cu cât există mai multă neuroinflamație, cu atât microgliile vor distruge mai multe sinapse, vor elibera mai mulți agenți chimici inflamatorii şi vor eşua în curățarea depunerilor amiloide şi a nodurilor.

Microgliile se metamorfozează din doctorii cei buni ai creierului în distrugători ai sinapselor, deoarece genele care ar trebui să le spună cum să se comporte normal au fost forțate de ceva (o combinație unică de predispoziție genetică şi influențe din mediu, printre care factorii de stres, traumele, infecțiile, rănile şi toxinele) să producă o mutație epigenetică – o alterare a ceea ce am putea numi codul lor operațional. Mutațiile epigenetice determină genele să trimită microgliile să distrugă sinapse, să secrete toxine şi să permită deşeurilor să se acumuleze în cantități disruptive.

Cercetătorii au descoperit că există un număr de gene care sporesc semnificativ probabilitatea de-a dezvolta Alzheimer şi multe dintre aceste gene, aşa cum reiese din informațiile descoperite până acum, sunt specifice microgliilor. De exemplu, atunci când are loc o mutație în receptorii genei numite TREM2 – o genă care există doar în celulele imunitare microgliale – microgliile rămân cu o capacitate redusă de a apăra creierul de depuneri amiloide. Într-adevăr, persoanele cu variante ale acestei mutații prezintă o probabilitate de trei ori mai mare de dezvoltare a bolii. În condiții normale, receptorii TREM2 ajută microgliile în

protejarea creierului de depunerile amiloide, facilitând apariția de protuberanțe asemănătoare brațelor pe suprafața celulelor microgliale, ce se pot extinde protectiv, acoperind, înghițind şi retezând depunerile în stadii incipiente. Însă în creierele vulnerabile, receptorii TREM2 îşi pierd brusc abilitatea de a ajuta microgliile să combată depunerile. În schimb, această genă suportă modificări ale felului în care sunt exprimate capacitățile de regularizare, aşa încât microglia, la rândul său, produce neurotoxine şi citokine inflamatorii ce sporesc depunerile[44].[7]

Doar că toate aceste informații nu-i ajută pe oamenii de ştiință pe cât de mult ne-am aştepta. Aşa cum spunea Tsai, există, posibil, sute de gene specifice microgliei, la fel ca TREM2, ce joacă un rol în declanşarea sau stoparea proprietăților bune şi rele ale microgliei. Asta înseamnă că „descoperirea unei căi de influențare a unei gene sau a mai multora e puțin probabil să fie suficientă pentru restaurarea funcțiilor creierului", spune Tsai.

Dar ea subliniază, totodată, că microgliile „sunt ca un întrerupător de dimensiuni uriaşe", prin intermediul căruia circulă semnalele genetice. „Iar noi credem că prin terapia cu lumină intermitentă de undă gamma putem pune microglia la treabă aşa cum a fost concepută."

---

[44] TREM2 e doar un exemplu din multele gene regulatorii specifice microgliei ce joacă un rol în determinarea comportamentului benefic sau vătămător al microgliei, precum şi în determinarea apariției bolii Alzheimer. Şi toate aceste gene sunt „exprimate" în microglie.

Cursa pentru descoperirea biomarkerilor Alzheimerului

Cu şase luni înainte ca Tsai să-şi publice studiile revoluționare, Beth Stevens îşi publica studiul esențial prin care arăta că microgliile consumă sinapse etichetate de complement în stadiile incipiente ale Alzheimerului. De fapt, Stevens descoperise că pierderea de sinapse este un eveniment timpuriu în evoluția bolii. Microgliile se adună şi distrug sinapse sănătoase cu mult înainte de debutul formării depunerilor şi cu decenii înainte de apariția simptomelor – cel puțin la animale.[8] Corelația dintre dispariția sinapselor şi apariția ulterioară a primelor semne de declin cognitiv s-a dovedit a fi chiar mai puternică decât corelația dintre disfuncționalitatea cognitivă şi prezența depunerilor şi a nodurilor în creier.[9]

E ca o reacție în lanț. Microgliile sunt determinate să consume sinapse. Depunerile şi nodurile se acumulează în cantități mari. Aceste acumulări de proteine ca nişte ghețari nu pot fi eliminate din creier aşa cum ar trebui. Confruntate cu prezența plăcilor beta-amiloide şi a nodurilor care se acumulează în creier, microgliile devin şi mai inflamatorii şi încep să înghită mai multe sinapse, stimulând şi alte celule gliale, cum ar fi astrocitele, să secrete factori neurotoxici. Starea cognitivă şi mentală a pacientului începe să se deterioreze.

Mai târziu, într-o conversație pe Skype, o întreb pe Beth Stevens de ce această revelație – că pierderea de sinapse precedă formarea depunerilor şi a nodurilor – e atât de

importantă în prevenirea şi tratarea Alzheimerului (inclusiv prin terapie cu lumină intermitentă de undă gamma). Stevens e în starea ei obişnuită de viteză cafeinică – chiar a doua zi urmează să-şi ducă echipa, împreună cu soţul şi cele două fiice, într-o „labcaţie". „Toată lumea aici a lucrat nonstop", îmi spune. „Am închiriat un autobuz cu şofer şi vom merge la Cape pentru o zi de windsurf şi caiac şi toate alea. Avem nevoie de asta!" (Nu e prima oară când mă gândesc că gustul său pentru aventură, împreună cu cârlionţii săi şi entuziasmul ştiinţific o fac să semene cu personajul de desene animate de la PBS, Ms. Frizzle, minunata profesoară de ştiinţe care pleacă cu autobuzul plin de copii în expediţii trăsnite şi neaşteptate.)

„E limpede că depunerile şi nodurile sunt dăunătoare pentru creier, în multe sensuri", îmi spune. „Iar plăcile cu depuneri se formează de timpuriu în cadrul bolii. Dar declinul cognitiv pe care îl considerăm de obicei nota distinctivă în Alzheimer e asociat cu pierderea de sinapse. Avem atât de multe informaţii care ne spun că pierderea de sinapse se produce foarte de timpuriu în hipocamp, cu mult înainte de apariţia simptomelor clinice, că acum ştim că e un eveniment timpuriu. De aceea, credem că, dacă am putea identifica pierderea de sinapse de la început, povestea ar fi cu totul alta." Mai ştim şi că, îmi spune în continuare, „odată ce inflamaţia galopantă debutează, e foarte dificil să o inversăm, astfel încât e crucial să găsim o cale de a interveni în acest proces la începutul bolii". Dacă te gândeşti, adaugă, „motivul pentru care testele clinice pentru noi medicamente care să combată Alzheimerul au eşuat până în prezent e că acestea nu intervin suficient de repede". La fel ca în cele mai multe tipuri de cancer, dacă începi tratamentul după metastaziere, în etapele târzii ale bolii, e mult prea tardiv. Iar asta înseamnă, subliniază Stevens, revenind la domeniul

de cercetare care o pasionează de atât de mult timp, „că noi trebuie să dezvoltăm biomarkeri timpurii pentru a detecta distrugerile de sinapse la început, înainte de instalarea inflamației. Dacă vom reuși să facem asta, putem spera să prevenim boala, pentru că vom putea începe tratamentul din timp”.

„Știm că un număr important de gene de risc în Alzheimer sunt specifice microgliilor, ceea ce ne furnizează mai multe dovezi că microgliile sunt factori cauzali în dezvoltarea Alzheimer.” Dar, continuă ea, reflectând ideile de mai devreme ale lui Li-Huei Tsai, „știm și că genele nu vor fi singurul nostru răspuns”. Genele vor fi, mai degrabă, parte din răspunsul care îi va ajuta pe cercetători să creeze biomarkeri timpurii mai eficienți în detectarea, și mai apoi tratarea și chiar prevenția Alzheimerului.

Să ne imaginăm timpul în care, după cum spune Stevens, clinicienii vor putea identifica cu precizie momentul în care genele care reglează comportamentul microglial încetează să trimită semnale benefice și încep să trimită semnale dăunătoare. Un timp în care nu doar că vom ști exact când microglia bună devine microglia rea, ci și un timp în care vom putea interveni și inversa acest proces, chiar înainte să înceapă tăierile de sinapse.

Astăzi, colegii lui Stevens de la Broad Institute încearcă să descopere primele semne care anunță că genele specifice microgliei încep să emită semnale distructive. Stevens descrie câteva tehnologii emergente care îi ajută pe cercetători în acest proces. O modalitate e pusă la dispoziție de o altă invenție inginerească modernă relativ nouă, cunoscută ca organoide, sau în cuvintele lui Stevens „mini-creiere realizate din celule umane stem ce pot fi programate așa încât să devină diferite celule nervoase și gliale, inclusiv

microglii". În aceste modele cerebrale, oamenii de ştiinţă pot manipula microgliile cu diferite conjuncturi genetice (inclusiv cu variante ale genei TREM2) pentru a observa cum şi când încep microgliile să se comporte anormal, în diverse contexte.

„Încercăm să revenim la punctul iniţial, pentru a vedea cum începe pierderea de sinapse, de ce anumite sinapse sunt vulnerabile, cât şi pentru a înţelege mai bine ce anume determină microgliile să treacă de la o stare de funcţionare sănătoasă, la una activată", explică Stevens. „Acum ştim că microgliile au multe stări de activare, unele benefice, altele nu. De pildă, când microgliile încep să se modifice, celulele trimit noi semnale moleculare care arată că devin neuroinflamatorii. Dacă am putea identifica ce sunt aceste semnale şi găsi o cale de a atribui markeri moleculari diferitelor lor stări, atunci, surpriză, am vedea care microglii sunt pe cale să înceapă distrugerile excesive. Şi care sunt pe cale să emită semnale inflamatorii. Şi care consumă amiloizi."

Odată ce oamenii de ştiinţă vor discerne şi vor identifica diferitele amprente moleculare, vor fi capabili să ştie ce au de gând să facă microgliile înainte de-a face.

O altă modalitate prin care cercetătorii chestionează comportamentul microgliei în diferite stări de activare este o nouă tehnologie numită Drop-seq (prescurtarea de la drop-sequencing, secvenţiere prin picături), în care, explică Stevens, „se iau celule microgliale şi se introduc în picături individuale, cu un fel de cod de bare ce ne permite să le citim ADN-ul"[45].[10] În felul acesta, cercetătorii pot vedea ce

[45] Folosirea noilor tehnici Drop-seq şi de secvenţiere ARN pentru a obţine profilul modificărilor de exprimare genetică în celule microgliale

gene exprimă microgliile comparativ cu vecinii lor, pot colecta şi descrie individual microgliile şi pot crea o bază de date imensă care îi va ajuta să eticheteze şi să clasifice diferitele stări de activare ale acestora. Seamănă oarecum cu felul în care folosim codul de bare de pe produsele din supermarket pentru a afla de unde provin acestea, ce conţin şi când vor expira.

Cu ajutorul acestor noi tehnologii, spune Stevens, „putem spera să identificăm genele sau expresiile din microglii ce le împing să se comporte anormal şi să vatăme neuronii. Acele semnale sunt agenţi ce ne comunică atunci când ceva e disfuncţional la nivelul cel mai de bază".

Imaginează-ţi, continuă ea, că într-o bună zi, „cercetătorii vor începe să recunoască diferite amprente moleculare" – codurile de bare – când microgliile încep să se metamorfozeze din îngeri în asasini, „prin scanarea propriu-zisă a acestora în creier"[46].

---

individuale este, spune Stevens, cea mai nouă şi mai transformativă metodă de care dispun oamenii de ştiinţă în prezent – le permite să descrie pentru prima dată microgliile din creierul şoarecilor şi persoanelor decedate în moduri despre care se speră că vor avea implicaţii profunde pentru înţelegerea şi tratarea bolii.

[46] În momentul acesta, o echipă de cercetare de la Yale a descoperit deja o cale de a cuantifica în mod brut densitatea sinaptică şi pierderile sinaptice la oameni în timpul vieţii, prin injectarea unor radio-indicatori ce stimulează aprinderea unor proteine cerebrale specifice, urmată de obţinerea imaginii creierului prin scanări PET.[11] Această tehnologie nu deţine precizia fină pe care Stevens crede că o vom accesa cândva prin utilizarea biomarkerilor microgliali moleculari, dar e totuşi un pas în această direcţie.

Stevens e de părere că, în următorul deceniu, oamenii de ştiinţă vor fi capabili să determine cu precizie amprenta moleculară a microgliei care începe să consume sinapse. Odată ce cercetătorii vor şti care sunt markerii, vor putea introduce fără riscuri culoare de radio-identificare în ţesuturile cerebrale umane, aşa încât biomarkerii distincţi – codurile de bare genetice – să se aprindă şi să strălucească în circuitele vulnerabile în timpul scanărilor PET. (Destul de similar cu modul în care înregistrăm astăzi imagini ale regiunilor corpului prin scanări CAT pentru a căuta tumori, care sunt mai apoi diagnosticate ca maligne sau benigne la biopsie[47].)

„Dacă putem detecta anomaliile de circuit glie-neuron, începutul pierderii sinapselor şi putem şti cu precizie unde şi când se produc acestea, prin simpla scanare a creierului, ori dacă putem identifica câteva celule gliale ce afectează circuitele vulnerabile, atunci putem interveni cu decenii înainte de apariţia simptomelor", spune Stevens. „Iar asta ar fi într-adevăr ceva ce ar schimba complet jocul."

Desigur, nu prea putem vorbi despre testări de rutină când acestea implică injectarea de radio-indicatori colorați în

[47] Există câţiva factori care fac tratamentul Alzheimerului mai problematic decât tratamentul cancerului. În tratamentul cancerului, medicii pot folosi abordări chirurgicale, pentru a îndepărta tumorile şi ţesuturile adiacente, dar şi pentru a aplica imunoterapie pe zonele canceroase. În schimb, nu e posibil să îndepărtăm plăcile şi nodurile implicate în Alzheimer, fiind mult mai dificil să aplicăm metode biologice în creier, din pricina barierei hematoencefalice, decât să introducem medicamente anticancer în sânge. Asta înseamnă că descoperirile lui Tsai şi ale altora privind potenţiale metode de intervenţie noninvazivă sunt cu atât mai importante şi mai entuziasmante.

creier şi scanări PET, ce folosesc radiaţie pentru a obţine imagini cerebrale – cu atât mai mult dacă subiecţii nu prezintă simptome de Alzheimer. Şi totuşi, ştim că modificările timpurii apar în creier cu decenii înainte de dezvoltarea simptomelor bolii. Din acest motiv, scanările PET cu radio-indicatori colorați ar putea fi o opțiune de imagistică inteligentă şi viabilă în viitor în cazul persoanelor ce prezintă gena TREM2 cu comportament anormal şi alte gene esențiale ce sporesc dramatic probabilitatea apariției Alzheimerului, şi care prezintă, de asemenea, un istoric familial semnificativ al bolii.

Între timp, pe măsură ce oamenii de ştiință caută să identifice factorii secretați de microglii când acestea încep să-şi modifice forma şi funcția, ei lucrează şi la stabilirea unor metode de recunoaştere a amprentelor acestor factori în mostre de sânge[48].

„Scopul nostru e ca într-o zi să putem avea la dispoziție biomarkeri fluizi şi sangvini cu rol predictiv care să ne ofere suficiente informații utile în anticiparea tulburărilor psihiatrice şi cognitive înainte de apariția acestora”, spune Stevens. Cabinetele medicale sunt departe de a deține metode de identificare a pierderii sinapselor prin mostre de sânge, dar lucrurile avansează în ritm alert în această direcție.

Să ne imaginăm toate acestea într-un potențial scenariu de viață.

---

[48] Despre munca cercetătorilor de stabilire a unor metode de identificare a modificării activităţii microgliei prin mostre de sânge vom afla mai multe în capitolul 13, „În căutarea unui extinctor pentru creier”.

Să ne imaginăm o femeie aflată la vârsta de mijloc, precum Katie, a cărei bunică a murit în urma unui Alzheimer cu debut timpuriu. Să spunem că această femeie a fost testată pozitiv pentru mai multe mutații genetice, cum ar fi cele ale genelor TREM2 şi ApoE4, despre care se ştie că sporesc şansele de dezvoltare a Alzheimerului timpuriu. Aşa cum o femeie în a cărei familie există istoric de cancer mamar va merge regulat la clinică pentru mamografie, Katie va putea să meargă anual pentru scanări microgliale. Să spunem că a ajuns la vârsta de 45 de ani şi scanarea PET anuală arată că o anumită zonă minusculă din creier se aprinde, indicând faptul că genele cu rol regulator exprimate în microglie încep să se modifice nefast, într-o manieră asociată cu Alzheimerul. Urmează distrugerea sinapselor dintr-o zonă specifică a hipocampului.

Radiologul lui Katie îi trimite medicului ei rezultatele, iar acesta o trimite la terapie prin lumină intermitentă de undă gamma profilactică. E destul de probabil că îi va recomanda să lucreze şi cu un terapeut behaviorist, pentru a adopta programe dietetice şi de mişcare specifice, despre care se ştie că sunt utile în stimularea neurogenezei. Ştiind şi că sinapsele mai puțin active sunt mai predispuse marcării de către complement în vederea distrugerii, Katie se va apuca să învețe o nouă limbă, va începe să facă Sudoku sau să croşeteze – sau toate trei. Va încerca, pe cât îi stă în putință, să evite toxinele de mediu, patogenii, infecțiile şi factorii de stres, care contribuie la determinarea celulelor imunitare microgliale suprasolicitate să devină hiperactive. Până atunci, e foarte posibil să avem la dispoziție şi metode de intervenție noninvazivă care să ajute creierul să dreneze mai eficient deşeurile prin vasele meningeale limfatice, ba poate chiar şi metode eficiente de intervenție farmaceutică, ce funcționează fără efecte secundare dăunătoare.

E destul de probabil ca o parte din aceste instrumente terapeutice să funcționeze eficient în diverse combinații. De pildă, cercetătorii australieni care, la fel ca Tsai, au descoperit recent că aplicarea de unde de lumină poate curăța plăcile amiloide în modele animale, au descoperit de asemenea, în 2017, că imunoterapia biologică (administrarea de anticorpi care să reducă inflamația activată imunitar în creier) în combinație cu terapia prin ultrasunete a sporit semnificativ efectele imunoterapiei şi reducerea depunerilor amiloide şi a nodurilor.[12]

În scenariul nostru ipotetic, Katie nu va trebui să încerce toate metodele disponibile dintr-odată – ar putea încerca una sau două, pe rând, continuând să meargă la scanări microgliale PET cu regularitate, monitorizând totodată, împreună cu medicul ei, eficiența diverselor terapii în cazul său particular, dat fiind profilul său genetic. În următorul an, ei ar putea să pună la punct un plan de tratament combinat care să-şi demonstreze în timp real eficiența – un plan care să împiedice debutul incendiului generalizat produs de Alzheimer în creierul ei.

Iar într-o zi, poate peste un alt deceniu, o adolescentă va putea merge la cabinetul pediatrului pentru analiza de sânge anuală care identifică semnăturile specifice ale activității modificate a microgliei în creier – la fel cum astăzi le facem analize pre-adolescenților în căutarea indicatorilor colesterolului. Dacă testele indică modificări microgliale sau sinaptice ce depăşesc cotele normale, adolescenții şi părinții acestora vor putea alege dintr-o varietate de metode de intervenție timpurie sigure[49]. Să sperăm că până atunci vom

[49] La fel ca în orice evaluare de tip screening, trebuie să fim precauți, pentru că intervenția medicamentoasă poate să aibă şi efecte secundare dăunătoare. În acest scenariu ipotetic din viitor, testările vor trebui

avea la dispoziție o gamă mai amplă de metode de tratament şi metode de prevenție a tulburărilor psihiatrice.

Să ne amintim de Alice

Câteva săptămâni mai târziu, îi povestesc despre aceste cercetări lui Katie, care şi-a exprimat uneori temerea cum că ar putea să dezvolte Alzheimer timpuriu, dat fiind istoricul bunicii sale şi faptul că suferă de depresie, un alt factor de risc în Alzheimer. Îmi spune că nu poate să nu se gândească că viața bunicii Alice ar fi fost cu totul alta dacă ar fi avut norocul să trăiască într-o epocă în care ar fi existat metode de intervenție în Alzheimerul timpuriu.

Suntem în Bryant Park din New York. Stăm la o masă metalică verde şi mâncăm prânzul luat de la Whole Foods. În jurul nostru sunt porumbei care caută firimituri prin iarbă. Katie îmi povesteşte despre schimbările dramatice prin care a trecut bunica ei când ea era copil. Îmi arată o fotografie din telefon, de acum patru decenii, în care bunica e o femeie de vârstă mijlocie, luminoasă şi fotogenică. În poza asta, Alice are un metru şi jumătate şi un păr blond deschis strălucitor, ca al lui Katie. Pozează mândră alături de copiii şi nepoții ei pe veranda casei ei de la fermă. De balustrada verandei sunt agățate ghivece cu cârciumărese roşii, abia înflorite. Katie îmi arată unde e ea în poză. Are abia cinci ani şi poartă pantaloni scurți şi tenişi albaştri. Alice stă în centrul grupului, cu o rochie galbenă de vară,

---

repetate într-o perioadă semnificativă de timp, iar intervențiile preventive ar trebui să înceapă cu abordări lipsite de efecte secundare.

zâmbind cu o vioiciune în privire care-mi aminteşte de lumina pe care o văd acum în ochii lui Katie. În rochia ei galbenă, Alice străluceşte ca o rază de soare micuță, dar puternică.

„Nana era profesoară de pian. Veneau mulți copii la ea acasă", îşi aminteşte Katie. „Ținea mereu pe pian un bol cu bomboane." Îmi arată încă o fotografie, în care Alice e cu mama lui Katie, Genna, şi cu Paul. Stau aşezați pe băncuța pianului şi râd la cameră, cu degetele mâinilor apăsate pe clapele pianului.

„Dar eu nu mi-o amintesc aşa", continuă Katie, punând degetul pe figura zâmbitoare a bunicii sale. Până să împlinească Katie doisprezece sau treisprezece ani, depresia, tulburarea obsesiv-compulsivă, boala Crohn şi primele simptome ale Alzheimerului timpuriu începuseră deja să consume mintea şi corpul tinerei femei pline de viață pe care o vedem în fotografii. „Odată instalat Alzheimerul, toate celelalte s-au amplificat", îmi explică Katie. „Adunatul obsesiv de lucruri. Agorafobia ei – refuzul de a părăsi casa. Refuzul de a arunca orice. Nerespectarea indicațiilor medicilor. Când nu găsea ceva, suna imediat la poliție, convinsă că a fost jefuită. Poliția a început să o amendeze pentru alarmele false." Când avea câte un atac al bolii Crohn, Genna suna la ambulanță ca să o ducă la Urgențe pentru îngrijiri. „Echipele de pe ambulanță trebuiau să-şi facă culoar în casă printre mormanele de ziare şi cutii ca să poată intra cu targa. Nana țipa la ei, blestemându-i pentru că i-au intrat în casă."

În ultima fotografie pe care mi-o arată pe iPhone-ul ei, Katie stă în fața casei bunicii sale cu nişte saci cu gunoi în mâini. Doar că acum, vopseaua albă e scorojită şi veranda e încovoiată de toate deşeurile adunate pe ea. Un fost

balansoar răsturnat, scaune de grădină ruginite, biciclete şi mobilă de aruncat, stau toate claie peste grămadă printre containere de gunoi din plastic acoperite cu prelate. Totul e acoperit de ace de pin şi frunze ce par să se fi acumulat de-a lungul deceniilor peste gunoaie.

Katie şi mama ei au încercat în mod constant să curețe mizeria, dar când mama sa încerca să arunce ceva, bunica îi stătea fizic în cale, uneori numind-o chiar „hoață!", ca şi cum ar fi vrut să fure ceva de la ea. În timp, spune Katie cu glasul plin de regret, a fost mai simplu să renunțe şi să o lase pe bunica să trăiască în ceea ce începuse să aducă cu un „cuib de şobolani". Oftează. „Mama se ducea mereu să o verifice şi să o îngrijească, chiar şi după ce Nana abia dacă o mai recunoştea. Am plătit oameni care să meargă în fiecare zi să o spele şi să o hrănească. Dar de-a lungul anilor am observat cum boala bunicii a alimentat depresia mamei." Nu e surprinzător, spune Katie, „că mama a dezvoltat o boală autoimună în timp ce o îngrijea pe Nana".

„Nana a murit în casa ei", îmi mai spune, atingând fotografia cu vârful degetelor. „Mama nu a reuşit să o convingă să se mute la un azil pentru bolnavii de Alzheimer de lângă casa noastră."

*

Dar ce-ar fi fost dacă povestea lui Alice ar fi cunoscut un cu totul alt parcurs? Să ne imaginăm că într-o zi, când încă mai preda lecții de pian şi zâmbea de pe verandă în rochia ei galbenă, ar fi mers la doctor. Iar doctorul – în scenariul nostru de medicină futuristă – ar fi fost capabil să-i facă un

test rapid în urma căruia ar fi constatat că Alice prezintă semne timpurii şi îngrijorătoare de pierdere de sinapse.

Şi poate că testul de biomarkeri ar fi arătat că există pierderi semnificative de sinapse în regiuni asociate atât depresiei, cât şi Alzheimerului. Şi ce-ar fi fost dacă, în baza acestor descoperiri, Alice ar fi fost trimisă la un medic care ar fi tratat Alzheimerul cu terapie prin semnale luminoase intermitente de undă gamma şi depresia prin stimulare magnetică transcraniană? (Împreună cu modificări de stil de viaţă în ceea ce priveşte dieta, mişcarea şi somnul, desigur.)

Ar mai fi sfârşit Alice într-o casă ca un cuib de şobolani, refuzând să o părăsească, strigând la fiica şi nepoata ei de parcă acestea ar fi fost tâlhari – ori poate că ucigaşul tăcut care îi vâna creierul ar fi fost oprit la timp?

Un drum plin de speranţă

E posibil să mai treacă o bună bucată de timp până ce vom avea la dispoziție astfel de intervenții împotriva Alzheimerului în cabinetul medicilor de familie, dar Li-Huei Tsai de la MIT nu stă cu mâinile în sân – ea caută să descopere dacă terapia prin semnale luminoase intermitente de undă gamma ar putea modifica traiectoria vieții pacienților săi chiar azi. Tsai colaborează deja cu alți oameni de ştiință pentru a crea o echipă de biocercetare numită Cognito Therapeutics, pentru a începe testele clinice pe oameni.

Pentru a afla mai multe, Tsai mă trimite să discut cu preşedintele Cognito, Zach Malchano, care-mi explică cum

echipa lui adaptează „tehnologia de stimulare senzorială” a lui Tsai la pacienți umani. „Munca făcută de laboratorul condus de Li-Huei Tsai e punctul de pornire pentru munca pe care o facem aici”, îmi spune acesta. Cognito foloseşte protocolul stabilit de Tsai – oscilații gamma de 40 de hertzi timp de o oră pe zi pentru şapte zile consecutive – pe un mic grup de subiecți care suferă de dificultăți cognitive medii. „Pentru început, încercăm să vedem dacă pacienții tolerează terapia gamma, iar în pasul următor căutăm să vedem în ce măsură terapia gamma îi ajută să dobândească beneficii cognitive şi existențiale măsurabile.” E un studiu în orb, adică pacienții nu ştiu dacă ceea ce li se administrează este terapie autentică sau placebo. Cercetătorii vor monitoriza grupul căruia i se administrează terapie gamma şi grupul de control vreme de 12 luni, după care vor compara rezultatele.

„Începem cu pacienți care prezintă simptome moderate”, explică Malchano, din a cărui echipă de consultanți face parte şi Alvaro Pascual-Leone, expertul în stimulare cerebrală noninvazivă de la Beth Israel Deaconess Medical Center şi Harvard Medical School. „Pacienții cu Alzheimer la care boala evoluează au destul de puține opțiuni în momentul ăsta, aşa că ne-am bucura nespus dacă am reuşi să le aducem fie şi nişte ameliorări modeste persoanelor aflate în stadiile incipiente ale bolii, îmbunătățiri ale vieții de care să continue să se bucure şi care să influențeze progresia bolii în viitor.” Dacă primele rezultatele ale studiilor întreprinse de Cognito vor fi promițătoare, vor concepe un proiect experimental mai amplu care să satisfacă criteriile FDA de evaluare a pacienților cu Alzheimer avansat şi vor începe să trateze pacienți cu simptome pronunțate prin terapia gamma.

„Va trebui să ne temperăm entuziasmul în privința utilizării acestei metode şi în alte boli neurodegenerative, psihiatrice sau de neurodezvoltare”, mărturiseşte Malchano. „Aplicațiile sunt nenumărate. Abia aşteptăm să vedem unde putem ajunge. Dar avansăm cu multă precauție.”

În timpul acesta, Pascual-Leone începe un nou proces de testare clinică, introducând oscilațiile gamma la pacienți cu Alzheimer printr-o tehnică intitulată stimulare transcraniană cu curent alternativ, sau TACS[50], care, la fel ca SMT, este o metodă de stimulare cerebrală noninvazivă. Grupul de studiu al lui Pascual-Leone a demonstrat deja pe pacienți care nu suferă de Alzheimer că „putem modifica şi intensifica în mod valid activitatea gamma în anumite regiuni ale creierului uman, cu rezultate evidente în ameliorarea memoriei comportamentale”[51]. În prezent, tratează pacienți cu Alzheimer pentru a observa dacă tACS modifică activitatea microglială (măsurată prin scanări PET), dacă reduce cantitatea de plăci amiloide şi acumulări de proteină tau în creier şi aduce beneficii cognitive pacienților.

*

[50] Abreviere de la transcranial alternating current stimulations. (N.red.)

[51] Această cercetare e condusă de Emiliano Santarnecchi, doctor în medicină, profesor asistent de neurologie la Harvard Medical School şi cercetător clinician la Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, fiind finanțată de către Defense Advanced Research Projects Agency, sau DARPA.

Li-Huei Tsai foloseşte deja terapia cu unde gamma pe propriul creier. În ultima zi a vizitei mele la Picower, Tsai ia micul aparat cu lumină LED intermitentă şi-mi mărturiseşte că se tratează cu el „câte o oră pe zi, în birou. Mulți colegi de aici, de la MIT, fac coadă la uşa biroului meu pentru asta". Zâmbeşte. „Spre asta ne îndreptăm în tratamentul Alzheimerului. Ăsta e viitorul."

Capitolul 11

Căutarea disperat**ă** de sinapse **sănă**toase

Heather Somers nu doarme bine. „Încerc să rezist nevoii de a trage câte un pui de somn aproape în fiecare după-amiază", îmi spune, punându-mă la curent cu ultimele luni tumultoase din casa familiei Somers. „Sunt atât de obosită. Mi-e greu să predau. Nu mă mai simt motivată să mă îngrop în activitatea care ani la rând mi-a adus atât de multă energie. Nici măcar energie să gătesc pentru familia mea nu mai am." Face o pauză. „Sunt tristă mereu. Iar eu nu sunt o persoană tristă."

Recent, Heather, care a trecut pe jumătate de normă la şcoală ca să aibă mai multă flexibilitate, a mers să-şi viziteze fiica la facultate. „Nu se descurcă atât de bine pe cât speram noi", îmi spune. „Merge la consiliere, îşi ia medicamentele – însă atacurile de panică şi anxietatea nu s-au ameliorat deloc. E foarte aproape de prăpastie." Pe drumul înapoi spre

casă, Heather era atât de absorbită de gândurile față de Jane, că „la jumătatea drumului, când ar fi trebuit să schimb trenul, am ajuns pe peronul greşit. Până am găsit peronul corect, deja pierdusem trenul, iar următorul era abia peste două ore. M-am aşezat pe o bancă rece din metal de pe peron. Mă simțeam epuizată. Parcă toată ființa îmi era absorbită într-un vortex de griji maternale, suferință şi tristețe. Oamenii treceau pe lângă mine şi eu plângeam în hohote".

Ceva mai târziu, Heather încă îşi ştergea lacrimile de la ochi când a fost abordată de o femeie cu un bebeluş. Femeia a întrebat-o dacă acela era peronul pentru trenul de New York; indicatoarele o amețiseră puțin şi pierduse deja o legătură. După ce Heather a asigurat-o că se afla pe peronul corect, spunându-i că şi ea pierduse un tren, mama cu copilul s-a aşezat pe o bancă de lângă ea şi a început să-i citească pruncului cu voce tare dintr-o carte.

Heather şi-a revenit din starea ei, realizând brusc cât de instabilă era. „Mă complăceam în milă față de mine, pe punctul unei căderi nervoase, iar lângă mine se afla o mamă cu un copil mic, care încerca să facă ce putea mai bine. În clipa aceea am înțeles că îmi era mai greu decât eram dispusă să recunosc."

Stau cu Heather în fața unor ceşti cu ceai de muşețel, într-o cafenea de lângă campusul în care locuieşte Jane. Heather, care a crescut în Maryland, stă la părinții ei, care trăiesc în Baltimore. Şi-a propus să vină aici pentru câteva zile în fiecare săptămână, nu doar pentru a o susține pe Jane, ci şi pentru a-i ajuta pe părinții săi să trieze lucrurile din casă şi să facă curățenie generală înainte de a se muta la un cămin de bătrâni.

Şi-a făcut provizii de pâine fără gluten din semințe, supe şi alte alimente sănătoase, pentru mini-frigiderul lui Jane, dar şi pentru şederea sa în casa părinților. „Încerc să nu fac prea multe în locul lui Jane, dar terapeutul şi psihiatrul ei mi-au spus că va avea nevoie de susținere dacă vrea să meargă la facultate atât de departe de casă", îmi spune. Când vorbeşte, lumina strălucitoare care intră pe fereastra cafenelei îi cade pe jumătate din față, scoțându-i în evidență ridurile de îngrijorare de la colțurile ochilor închişi la culoare şi foarte serioşi.

Aşa arată lupta unei familii în care un membru tânăr suferă de tulburări psihice. Mai întâi e stigmatul inițial cu care adolescenții se confruntă când trebuie să accepte că au probleme şi să ceară ajutor odată confruntați cu pânza neagră a depresiei sau a tulburării de anxietate. Apoi e stigmatul familiei care, într-o societate care celebrează reuşitele copiilor, intrările la facultate şi trofeele, trebuie să recunoască că copilul lor nu va face nimic din toate acestea, întrucât abia dacă se poate da jos din pat. Peste toate acestea se adaugă încă o povară, cea a mamelor ca Heather, pentru că o viziune culturală peiorativă spune că, atunci când un copil are probleme, mama poartă cel puțin o parte din vină: probabil că e un părinte obsedat de performanță, ori o mamă prea dură, prea intruzivă, prea codependentă, solicitantă, invalidantă sau orice combinație toxică din toate acestea. Un părinte precum Heather trebuie să facă față acestor stigmate, în timp ce caută soluții de gestionare a anxietății legate de copii şi metode de intervenție prin care să nu facă nici prea mult pentru ei, dar nici prea puțin. „E ca şi cum ai încerca să înveți să dansezi pe un ac de gămălie, când tu simți mereu că pici în abis", mai spune Heather.

Văd azi pe figura ei ostenită, scăldată în lumina soarelui, întreaga povară a situației în care se află. Cele spuse şi cele nespuse. Şi cum toate aceste straturi inutile de ruşine culturală trezesc în ea o îndoială de sine toxică, într-un moment în care o mamă trebuie să fie stăpână pe ea, lucidă şi cât mai încrezătoare pentru a-şi ajuta copilul să evolueze. Nu e deloc de mirare că a avut căderea de pe peronul gării.

„E un joc de anduranță", îmi spune. „Sunt prinsă între dorința de a renunța la tot pentru fiica mea, pentru soțul şi părinții mei, şi sentimentul de furie când simt că toată energia mea este extrasă încontinuu din mine." Oftează. „Mi-am dat seama că trebuie să găsesc ajutor şi pentru mine." Face o pauză. „Cred că-mi trebuie un doctor de sinapse!"

Aşa a ajuns să fie dispusă să încerce ceea ce pentru ea e o metodă absolut inedită. Va încerca un tratament care, la fel ca SMT, devine treptat mai bine înțeles şi apreciat, grație noii perspective asupra creierului, microgliei şi sănătății sinaptice.

Şi-a făcut programare pentru o consultație evaluativă cu un psiholog specialist în neurofeedback, Mark Trullinger, care foloseşte neurofeedbackul qEEG în tratament şi care este coautorul unor studii legate de beneficiile neurofeedbackului qEEG, alături de cercetători cognitivişti de la Johns Hopkins şi Facultatea de Medicină a Universității din Maryland. „Are logică, pentru mine, din perspectiva programului meu, să urmez un tratament aici, de vreme ce în următoarele luni mă voi afla aici în mod regulat", îmi spune.

Deşi neurofeedbackul e cunoscut ca metodă încă dinainte de stimularea magnetică transcraniană, abia de curând a devenit ceva mai bine acceptat ca metodă de neuroterapie de

către comunitatea medicală. Şi studiile legate de acest subiect sunt relativ noi – e un domeniu aflat la adolescență sau la debutul primei tinereți.

Asta se datorează faptului că, la fel ca în cazul SMT, vreme de ani, nimeni nu înțeles pe deplin care sunt toate mecanismele prin care neurofeedbackul poate modifica creierul, fiind din acest motiv de multe ori considerat o abordare terapeutică suspectă. Însă noua noastră perspectivă asupra modului în care microglia generează ranfortul circuitelor activității cerebrale şi revelația ştiințifică asupra posibilităților restartării acesteia, schimbă viziunea asupra metodelor de modificare cerebrală. Într-adevăr, în ultimii câțiva ani, pe măsură ce am ajuns să înțelegem creierul ca pe un organ imun – în care celulele microgliale imunitare supraveghează sănătatea sinapselor – neurofeedbackul (care ajută la repornirea sinapselor prea puțin active) a căpătat tot mai mult interes ştiințific.

Cercetătorii de la Johns Hopkins au arătat că subiecții care au beneficiat de antrenament pe bază de neurofeedback, combinat cu tehnici de mindfulness, au prezentat creşteri ale volumului hipocampului.[1] Alte studii, utilizând scanări de imagistică prin rezonanță magnetică funcțională (IRMf), au descoperit că persoanele care urmează tratament cu neurofeedback prezintă o creştere a volumului materiei albe şi cenuşii din creier în regiuni asociate cu atenția.[2] Studii similare au arătat creşteri ale substanței cenuşii corticale la pacienți cu sindrom postcontuzional care au beneficiat de terapie cu neurofeedback.[3]

Ştim că asta se poate întâmpla doar dacă microgliile îşi încetează activitatea şi permit neurocircuitelor să-şi reia activitatea şi să se aprindă corespunzător din nou.

Mai multe studii recente au înregistrat ameliorări nu doar în ceea ce priveşte volumul materiei cerebrale, ci şi în privința simptomelor. Aşa cum spuneam în Capitolul 8, în cadrul unui experiment din 2018 de tipul orb randomizat controlat pe pacienți care urmau tratament cu neurofeedback pentru depresie, pacienții au înregistrat o diminuare cu 43% a simptomelor depresive, iar aproape 40% dintre ei au intrat în remisiune[52].[4] În cadrul unui studiu-pilot mai mic, aproape jumătate dintre pacienții cu tulburare depresivă majoră care au fost tratați cu neurofeedback au înregistrat remisiune.[5] (Rezultatele acestor studii pe depresie sunt similare cu procentele pacienților care beneficiază de pe urma administrării de antidepresive multiple.) Într-o cercetare randomizată controlată din 2016, aproape trei sferturi dintre pacienții cu tulburare de stres posttraumatic (PTSD) nu au mai întrunit criteriile de diagnostic PTSD după douăzeci şi patru de şedințe de neurofeedback.[6] Cercetări similare au demonstrat ameliorări statistic semnificative ale simptomelor tulburării de anxietate generalizate la pacienți după un program de tratament cu neurofeedback, în comparație cu pacienții care nu au primit tratament[53].[7]

---

[52] Cercetătorii au folosit un tip de neurofeedback cunoscut ca neurofeedback imagistic de rezonanţă magnetică funcţională în timp real, sau rtfMRI-NF, care foloseşte imagistica IRMf pentru a captura şi reflecta ce se petrece în creierul pacienţilor în timpul tratamentului, astfel încât atât pacientul, cât şi practicianul să poată folosi informaţiile pentru a modela activitatea undelor cerebrale în direcţia unei norme sănătoase.

[53] Alte cercetări au demonstrat că, la un număr semnificativ de pacienţi, neurofeedbackul a îmbunătăţit procesarea cognitivă, dispoziţia şi a ameliorat simptomele anxietăţii la pacienţii cu tulburare obsesiv-compulsivă rezistentă la tratament; a contribuit la diminuarea anxietăţii

Cu toate acestea, studiile clinice randomizate asupra eficacității neurofeedbackului trebuie repetate și reproduse pe cohorte mai ample, din moment ce majoritatea au fost desfășurate pe grupuri mici de pacienți. Din acest motiv, neurofeedbackul este încă considerat benefic ca metodă de terapie secundară, utilă în combinație cu logoterapia, terapia cognitiv-comportamentală, antrenamentul mindfulness și alte tipuri de intervenții.

Chiar și așa, aceste descoperiri recente oferă speranță pacienților precum Heather. În plus, neurofeedbackul este adesea mai accesibil pentru pacienți decât SMT, de vreme ce mulți practicieni acceptă decontările prin asigurare și multe companii de asigurare acoperă majoritatea costurilor. Și cum familii precum cea a lui Heather suportă deja povara unor facturi medicale consistente, pe lângă costurile ținerii a doi copii în facultate, rambursările prin asigurare pot oferi un ajutor financiar esențial.

Accesibilitatea financiară e importantă și la nivel psihologic, mărturisește Heather. „Îmi este destul de greu să cheltui bani pentru mine, când avem atâtea facturi pentru Jane și Dave. Nu vreau ca lucrurile care le fac pentru mine să limiteze ceea ce putem face pentru ei. Dar, în cele din urmă, trebuie să mă ajut și pe mine dacă vreau să fiu în stare să-i

---

la pacienții cu boli cronice; a ameliorat epuizarea și cogniția la pacienții cu cancer și a îmbunătățit indicii cognitivi la pacienții care au suferit traumatisme craniene.[8] Testările randomizate controlate au demonstrat că neurofeedbackul a ajutat la ameliorarea simptomelor consumului restrictiv, dar și al consumului compulsiv de alimente la pacienți cu tulburări alimentare și că efectele pozitive au rezistat trei luni după încheierea tratamentului.[9] Mai multe teste randomizate controlate au demonstrat ameliorări ale simptomelor ADHD la elevi.[10]

ofer lui Jane susținerea de care are nevoie. Acum înțeleg asta."

Îi propun să ne vedem a doua zi la cabinetul practicianului pentru evaluarea ei.

Citirea undelor cerebrale ale lui Heather

Sunt cu Heather în camera de aşteptare cu pereți albi, foarte puțin decorați, a cabinetului doctorului Mark Trullinger, din Lutherville, Maryland. Trullinger, care are un doctorat în psihologie cu o teză despre intervențiile cu dispozitive de neurofeedback în probleme de sănătate cognitivă şi mentală, şi-a fondat clinica, NeuroThrive, împreună cu partenera şi soția sa, Deepti Pradhan, de asemenea deținătoarea unui doctorat, pentru a trata pacienți care au suferit contuzii sau care au probleme cognitive şi de atenție ori tulburări psihiatrice. Pe măsuța de cafea din lemn din camera de aşteptare stau împrăştiate tot felul de reviste – Neurology Now, Harper's Bazaar, American Psychologist, Baltimore's Child şi ediții în format mare ale Crosswords. Trullinger primeşte pacienți din toate grupele de vârstă şi păturile sociale.

Heather semnează la recepție. După ce lasă jos pixul, îşi scutură de câteva ori mâna dreaptă. „Nu ştiu dacă sunt doar obosită sau mă necăjeşte artrita reumatoidă, ori ambele, dar mă dor mâinile şi le simt umflate", îmi spune în timp ce-şi masează degetele. „Le simt aşa de luni de zile."

După câteva minute, Heather este invitată să ia loc în camera de consultații. Trullinger, cu o figură rotundă şi adolescentină, un păr blond voluminos şi ochelari cu ramă metalică subțire, se aşază în fața ei. Îi cere să-i povestească despre cele mai presante îngrijorări şi simptome ale sale, iar Heather îi explică care sunt cele mai importante probleme în casa ei, în care factorii de stres nu dispar niciodată, precum şi detalii din istoricul său medical. Încheie zicându-i că „toate gândurile mele legate de viață îmi afectează calitatea vieții. Am folosit toate metodele de adaptare pe care m-am străduit atât de tare să le dobândesc şi acestea mă ajută, dar apoi vin peste mine emoțiile ca dintr-o gaură neagră pe care încerc să o acopăr. Şi mă copleşesc. Am început să cred că sufăr de stres post-traumatic cu care m-am ales după ce mi-am ajutat membrii familiei să-şi depăşească propriile probleme".

Trullinger dă din cap în timp ce ea vorbeşte, întrerupând-o ocazional pentru a lămuri câte un detaliu şi luând din când în când notițe clinice. Îi explică că, pentru a derula o topografiere cerebrală funcțională, va trebui să-i pună senzori – electrozi – pe scalp, care vor transmite date computerelor şi monitoarelor de pe biroul ajustabil la care stă.

La fel cum a procedat dr. Hasan Asif când a evaluat-o pe Katie Harrison, Trullinger îi pune lui Heather o bonetă galbenă strânsă pe cap, ataşează 19 electrozi, verifică conexiunile şi începe o scanare qEEG a undelor cerebrale, în timp ce-i cere să urmărească anumite semnale.

Pentru a urmări şi înregistra tiparele undelor cerebrale, Trullinger foloseşte şi un program sLORETA, sau tomografie electromagnetică de rezoluție joasă standardizată, care produce o „hartă cerebrală" 3D – o scanare cerebrală

dinamică ce poate fi comparată cu harta unui creier sănătos.

Această scanare dinamică arată unde diferă tiparele undelor activității electrice în arii specifice în comparație cu cele ale indivizilor sănătoşi. Aceste deviații au fost corelate, prin studii care folosesc imaginile IRMf, cu simptome psihiatrice şi cognitive, la fel cum perturbările activității undelor gamma din hipocamp au fost corelate cu probleme de memorie în Alzheimer. De exemplu, pacienți cu depresie, dificultăți de reglare şi procesare a emoțiilor şi motivație redusă, prezintă activitate anormală a undelor alpha în regiunea prefrontală stângă a creierului, precum şi o lipsă de conectivitate neuronală în partea stângă a amigdalei şi în regiunile cortexului prefrontal.[11] Pacienți cu tulburare de anxietate generalizată, precum Heather, prezintă anomalii ale undelor alpha şi theta în regiunea occipitală a creierului, şi aşa mai departe.[12]

Tratamentul cu neurofeedback qEEG e foarte diferit de tratamentul SMT. Pentru a contribui la modificarea activității undelor cerebrale, practicienii neurofeedbackului qEEG folosesc diferite metode de training cerebral pentru a antrena şi recompensa creierul când acesta prezintă activitate cerebrală sănătoasă. Unii practicieni recompensează pacientul folosind imagini mai plăcute, pe măsură ce creierul produce modificări de undă pozitive; alții stimulează creierul să producă modificări sănătoase recompensându-l cu sunete plăcute.

În SMT, pe de altă parte, practicianul livrează impulsuri magnetice prin craniu, în creier, pentru a îmbunătăți activitatea cerebrală – şi microglială. De multe ori, cele două metode sunt folosite în paralel.

Trullinger continuă să adune date despre undele cerebrale ale lui Heather şi despre activitatea neuronală din diferite arii ale creierului – evaluându-i undele cerebrale când are ochii închişi şi când îi are deschişi – timp de aproape o oră. După ce o decuplează de la aparatură, îi cere ca în seara aceleiaşi zile să aloce nişte timp pentru completarea unor chestionare online extinse, ce îi vor furniza mai multe informații despre felul în care se descurcă în viața de zi cu zi în termeni de stare mentală, funcționare cognitivă şi dispoziție. La următoarea întâlnire, el va avea toate informațiile la un loc – conversația detaliată de azi, scanările cerebrale şi informațiile furnizate prin intermediul chestionarelor – pentru a putea crea un plan cuprinzător de tratament.

Mai târziu în cursul săptămânii, Trullinger îi explică lui Heather că scanările qEEG arată activitate susținută în lobii parietali, prezentând un exces de unde alpha, care „pot fi asociate cu o stare de ruminație cronică, precum şi cu dificultăți în perceperea şi interpretarea corectă a evenimentelor din jurul nostru”. De aici şi dificultatea de a răspunde la stres. Harta creierului lui Heather mai arată şi nişte tipare de undă specifice ce emană probabil din amigdală, ceea ce sugerează că Heather funcționează adesea pe „modul luptă-sau-fugi”.

Dar Trullinger subliniază că nimic din toate acestea nu vrea să spună că stresul cu care se confruntă Heather nu ar fi 100% real. „Exprimi îngrijorări normale față de situația în care te afli, care chiar e stresantă”, îi spune. Doar că starea actuală a circuitelor cerebrale şi a tiparelor undelor cerebrale indică faptul că nivelul agitației şi ruminației în jurul acestor îngrijorări e mai mare decât ar fi sănătos în viața de zi cu zi. Aceste tipare ale undelor cerebrale, îi

spune, „ne pot conduce la o interpretare greşită a funcţiilor corporale şi la o intensificare a conştientizării durerii". Asta ar putea juca un rol, adaugă el, în exacerbarea durerilor debilitante de stomac şi a durerilor articulare pe care le acuză Heather. Din nou, asta nu înseamnă că durerea şi experimentarea durerii nu sunt reale. Artrita reumatoidă e o tulburare foarte dureroasă. Dar e posibil ca percepția durerii să fie amplificată.

În sensul acesta, spune Trullinger, starea de ruminație şi agitație este o „problemă generalizată care afectează nu doar dispoziția, ci şi experiența durerii şi simptomele tulburărilor fizice de natură autoimună".

Trullinger mai spune şi că undele delta din creierul lui Heather sunt foarte lente. De asemenea, a identificat o absență a undelor theta în „structura profundă a creierului". Asta îi spune că activitatea din hipocamp este mai calmă decât ar trebui să fie[54].

Când undele theta sunt atât de lente, spune Trullinger, „există o probabilitate mai mare a apariției dificultăților de procesare şi memorie". Această descoperire îl surprinde, întrucât deşi Heather a menționat dificultățile sale de concentrare cauzate de anxietate, nu a spus nimic despre eventuale probleme de procesare cognitivă în timpul anamnezei de la prima consultație. Însă scanarea cerebrală îi arată limpede lui Trullinger că „avem de-a face cu probleme de procesare cognitivă, atenție şi memorie de lucru, deloc neglijabile".

---

[54] Aceste informaţii sunt bazate pe un algoritm, sau hartă cerebrală, creat prin programul de qEEG sLORETA, mai degrabă decât prin măsurarea undelor cerebrale de suprafaţă.

„Ideal, vom observa modificări în acest sens”, îi spune. Oricum, continuă el încercând să o liniştească, va putea folosi neurofeedbackul „pentru a te ajuta să procesezi la o viteză ce-ți va permite să intri şi să ieşi din memoria de lucru cu o mai mare putere de concentrare, sporind şi capacitatea metacognitivă, aşa încât să-ți poți schimba mai rapid filtrele, pentru a percepe şi interpreta lumea cu mai puțină intensitate”. Îi explică că „ajutând creierul să-şi schimbe modul de procesare şi răspuns te va ajuta să-ți abordezi problemele şi factorii de stres diferit”. Cu alte cuvinte, chiar dacă viața nu va fi mai uşoară, o va simți ca fiind mai uşoară. El crede, de asemenea, că ea va avea parte şi de o oarecare reducere a durerii.

Heather îşi trece cu mâna prin părul scurt şi negru. „Puteți face toate acestea?”, întreabă. „Am făcut atât de multă terapie, yoga, mindfulness, dar creierul meu e încă atât de praf...”

„Noi nu înlocuim terapia şi practicile minte-corp cu neurofeedback”, îi răspunde Trullinger. „Prin calmarea undelor alpha şi amplificarea undelor theta, sperăm să reducem ruminația şi să sporim atenția, abilitățile de procesare şi memoria de lucru. Asta va pregăti creierul pentru abordări mai eficiente, cum ar fi logoterapia şi practicile de mindfulness, aşa încât să poți beneficia din plin de acestea.” E de părere că pacienții care beneficiază cel mai mult de pe urma terapiei cognitiv-comportamentale (CBT), a terapiei dialectic-comportamentale (DBT) şi a logoterapiei, „sunt cei care le fac în combinație cu neurofeedbackul”.

Trullinger zâmbeşte scurt. „Creierul chiar preferă să se autoorganizeze mai bine şi să funcționeze optim. Noi trebuie doar să-l ajutăm puțin pentru a intra pe făgaşul potențialului său pe termen lung.”

Consideră că, în cazul lui Heather, ar fi nevoie de 24 până la 36 de şedinţe.

Heather e interesată.

Accesarea conexiunilor microgliale

Aşadar, cum ajută mai precis neurofeedbackul la calmarea microgliei hiperactive şi cum pot beneficia pacienții suferinzi de această tehnică? Pentru a obține un răspuns, apelez la unul dintre cercetătorii şi experții proeminenți ai neurofeedbackului şi trainingului qEEG, Jay Gunkelman. Gunkelman, fost preşedinte al Societății Internaționale pentru Neurofeedback şi Cercetare, a fost primul tehnician EEG certificat în analiza cantitativă a EEG, în 1996, el evaluând până în prezent mai mult de jumătate de milion de hărți cerebrale. Îl sun la reşedința lui din California, iar el îmi explică la telefon relația dintre neurofeedback şi microglii. În viziunea lui, lucrurile stau în felul următor: toate undele cerebrale – beta, theta, gamma şi alpha – sunt reglate prin puls lent şi frecvență joasă, produse şi emise constant de câmpul electromagnetic fundamental din creier, cunoscut drept curent continuu sau CC.

În afara corpului, câmpurile CC sunt create când freci două obiecte în aşa fel încât electronii să se acumuleze pe una dintre suprafețe. În viața de zi cu zi, vedem asta când frecăm două pături pe întuneric şi deodată apar mici scântei, ori când freci un balon de părul din cap, iar când te opreşti, părul rămâne ridicat. Numim asta electricitate

statică. Câmpurile de curent continuu există şi în atmosfera din jurul nostru, în timpul furtunilor cu fulgere, de pildă.

În creier, spune Gunkelman, activitatea câmpului CC este reglată de activitatea celulelor gliale.

Câmpul CC exprimă în linii mari starea de sănătate a creierului. Undele cerebrale individuale nu pot funcționa ideal atunci când curentul continuu – frecvența electrică fundamentală cu pulsație lentă care reglează creierul – nu funcționează corespunzător. Iar curentul continuu nu poate fi în formă optimă dacă microgliile nu se comportă într-o manieră echilibrată şi temperată.

Când microgliile sunt hiperactive, aşa cum am văzut deja, acestea creează perturbări în sinapse şi pierderi de neurocircuite. Pierderea de circuite poate fi măsurată prin tiparele undelor cerebrale generate de câmpul CC fundamental. „Folosind o sarcină noninvazivă precum neurofeedbackul, care ajută la reglarea câmpului CC, putem influența hiperactivitatea microglială", explică Gunkelman.[13] Iar asta poate ajuta la îmbunătățirea dispoziției şi cogniției pacienților.

Pe lângă alte efecte secundare fericite, un beneficiu al neurofeedbackului, în special la pacienți precum Heather, este o scădere a sensibilității la durere.

Microgliile şi bucla de feedback durere-percepție

Durerea este o experiență neuronal-microglial-emoțională complexă. Când o arie este inflamată – când e roşie, fierbinte, dureroasă şi umflată – cum ar fi, în cazul lui Heather, în artrita reumatoidă, semnalele de durere pot juca rol protectiv, prevenindu-ne să nu folosim în exces articulațiile sau muşchii afectați. Dar când durerea persistă în timp, cum ar fi în rănile fizice, suprauzare şi în anumite tulburări de natură autoimună, aceasta poate ajunge să restructureze trasee neuronale în maniere ce vor agrava senzațiile dureroase. Din nou, asta se întâmplă din pricina microgliilor.

În 2015, cercetătorii de la Universitatea din Irvine, California şi din Canada, au demonstrat că vătămările nervilor şi senzațiile dureroase cronice pot activa receptori ai microgliei, care la rândul lor vor secreta substanțe neuroactive ce blochează semnalele „de recompensă" normale, care spun corpului că este sănătos şi funcțional, alimentând totodată traseele neuronale ale durerii.[14] Asta va duce la crearea de noi trasee neuronale ce vor genera şi mai multe semnale de durere, modificând treptat sistemul nervos în sensul unei sensibilități sporite la viitoare experiențe dureroase. Mai multă durere în corp înseamnă mai multe trasee ale durerii în creier, într-un efect de „aprindere" ce va menține şi agrava senzațiile dureroase.

Tot în 2015, cercetătorii de la Massachusetts General Hospital din cadrul Harvard Medical School au comparat scanările PET ale creierului unor persoane cu dureri de spate cronice cu cele ale unor voluntari sănătoşi, căutând semne ale activității microgliale.[15] Pacienții cu dureri cronice au prezentat nivele mult mai mari ale proteinelor asociate cu starea de activare microglială. Mai mult, cercetătorii au putut spune doar după o simplă privire pe scanările

individuale dacă persoana respectivă făcea parte din grupul pacienților cu dureri sau din grupul de control.

Specialiştii în neuroştiințe au descoperit, de asemenea, că atunci când microglia „accelerată” aprinde traseele durerii în creier, acest fapt restricționează eliberarea dopaminei, un neurotransmițător care contribuie la controlarea centrelor recompensei şi plăcerii din creier.[16] Aceşti neurotransmițători ajută la reglarea durerii, dar şi a dispoziției psihice. Pe măsură ce microgliile se adună şi destructurează capacitățile creierului de moderare a durerii, ia naştere o cascadă de evenimente ce modifică centrul recompensei din creier, făcând ca durerea să fie percepută tot mai intens. Faptul că microgliile contribuie activ la stabilirea şi menținerea durerii persistente prin acumulare cantitativă şi producerea inflamației în centrele cerebrale ce moderează durerea, plăcerea şi dispoziția, oferă o explicație a realității multor pacienți care, la fel ca Heather, suferă tulburări dureroase cronice, având de suportat şi niveluri mult mai accentuate ale depresiei şi anxietății – şi viceversa. (Tot asta ar putea explica şi de ce persoanele care suferă pe termen lung de sindroame dureroase cronice prezintă şi rate atât de ridicate ale suicidului.)[55]

---

[55] Alte date de cercetare interesante explică cum sunt interconectate durerea şi dispoziția emoțională.[19] Într-un studiu, cercetătorii au administrat acetaminofen (ingredientul activ din Tylenol, utilizat cel mai adesea pentru ameliorarea durerilor fizice, cum ar fi durerile de dinți, de cap sau crampele menstruale) unei părți compuse din jumătate dintre subiecții implicați în studiu, în timp ce celeilalte jumătăți i-a fost administrat un tratament placebo. Participanții la studiu au luat pastilele timp de trei săptămâni, fără a şti dacă iau medicamentul sau varianta placebo. Apoi cercetătorii i-au implicat pe subiecți într-un joc de aruncare a mingii virtual, cerându-le totodată să completeze un chestionar care le măsura gradul de durere emoțională, prin afirmații de

În 2015, cercetătorii japonezi au descoperit că la pacienți cu tulburări reumatologice autoimune, precum Heather (şi Genna, mama lui Katie), inflamația sistemică generată de o problemă a oaselor transmite semnale microgliei din creier. Acest fapt declanşează neuroinflamația, care la rândul ei contribuie la creşterea riscului pacienților respectivi de a dezvolta Alzheimer mai târziu în decursul vieții (cum a fost cazul bunicului lui Heather şi al lui Alice, bunica lui Katie).[17] Odată ce inflamația oaselor provoacă inflamația cerebrală, microglia supra-activată va trimite semnale chimice inflamatorii ce vor intensifica senzațiile de durere fizică în corp ale pacienților.[18]

*

Date fiind toate acestea, sunt curioasă dacă neurofeedbackul poate juca rolul unui agent de transformare într-un caz precum cel al lui Heather, a cărei viață de zi cu zi este – şi va continua să fie – plină de factori de stres accentuat, ținând cont de faptul că trebuie să aibă

---

tipul „Astăzi, tachinările m-au făcut să mă simt rănit/ă”. Cei care au luat acetaminofen au resimțit mai puțină durere emoțională când au fost lăsați pe dinafară la joc sau când au fost tachinați. Tratarea durerii cu acetaminofen a redus nu doar durerea, ci şi sentimentul de respingere când erau lăsați pe dinafară la joc. (Asta nu vrea să-i încurajeze pe pacienți să consume acetaminofen în mod iresponsabil, chiar deloc. Acetaminofenul este asociat cu probleme gastro-intestinale, iar în doze mari chiar cu crize hepatice. În plus, potrivit altor studii, consumul de acetaminofen reduce empatia, ceea ce, în general, nu e o veste bună.) Ideea aici este următoarea: suntem încă departe de a înțelege modul în care sunt interconectate în creier traseele durerii şi traseele emoționale.

grijă de mai multe persoane şi de propriile probleme de sănătate în timp ce pendulează între două oraşe. În definitiv, aşa cum a spus Trullinger, stresul lui Heather este absolut normal în situația cu care se confruntă. Ar putea neurofeedbackul să ajute la generarea unor schimbări în creier ce vor rezista pentru multă vreme, chiar dacă factorii de stres vor continua să-şi ia partea din sănătatea ei fizică, mentală şi spirituală?

Pentru a afla, îi telefonez unui alt expert în neurofeedback, Sebern Fisher, M.A., fondatoare a Optimal Brain Institute din Northampton, Massachusetts şi autoare a uneia dintre bibliile domeniului, Neurofeedback in the Treatment of Developmental Trauma: Calming the Fear-Driven Brain. Fisher îmi rezumă la telefon punctele forte ale neurofeedbackului în crearea unor modificări cerebrale de durată în felul următor: „Amigdala, dedicată supraviețuirii noastre, nu e nemaipomenit de inteligentă. Ea doar reacționează la stimulii pe care îi consideră periculoşi. Şi poate fi destul de dificil să o actualizăm", în special în cazul persoanelor care au avut parte de foarte mult stres şi traumă. La aceşti pacienți, amigdala e de multe ori într-o stare constantă de evaluare a amenințării, căutând mereu următorul pericol, şi următorul, şi următorul. „Există, de asemenea, o legătură extrem de puternică între amigdală şi o zonă din creier numită substanță cenuşie periapeductală, sau SPC", îmi explică ea. SPC se află foarte aproape de trunchiul cerebral, iar la pacienții care au trecut prin stres cronic, „această zonă continuă să stimuleze iar şi iar amigdala. Sistemul nervos nu se poate linişti, ceea ce ajunge să modifice comportamentul microgliei, care la rândul său modifică sistemul imunitar al creierului".

La pacienții care au suferit traume de timpuriu în cursul vieții, ori experiențe adverse în copilărie, traseele dintre centrele majore ale creierului care ar trebui să comunice par să funcționeze anormal. Nu sunt foarte stabile, iar asta creează dificultăți în comunicare între zone cruciale din creier.

Neurofeedbackul, susține Fisher, ajută „amigdala să înțeleagă că nu există pericole, astfel încât creierul să învețe să se calmeze din nou". Iar la pacienții care au crescut în condiții de adversitate şi traumă, va ajuta traseele dintre centrele majore ale creierului să funcționeze din nou eficient.

Mai mult, adaugă Fisher, în colaborările sale recente cu unii dintre cei mai apreciați specialişti în meditație din lume, au ajuns la concluzia că neurofeedbackul poate reprezenta, aşa cum spun aceştia, „o nouă poartă către Dharma".

După cum spune Fisher, pe măsură ce medicina oficială începe tot mai mult să înțeleagă că un creier sănătos „ține mai mult de starea circuitelor sale decât de chimie", neurofeedbackul devine tot mai acceptat. „Modificarea felului în care se aprind circuitele – adică a comportamentului perturbat al acestora – e ceea ce reuşeşte să facă neurofeedbackul", mai adaugă ea. „Creierul urmăreşte propria funcționare optimă. Trebuie să o facă. Simptomele minții şi corpului sunt indicii ale unor erori de funcționare.[20] Neurofeedbackul nu este un miracol – e doar o metodă mai eficientă decât toate cele despre care ştiu eu."

*

Îi împărtăşesc toate acestea lui Heather, care-mi mărturiseşte că nu înțelege pe deplin ştiința din spatele neurofeedbackului, dar e de părere că merită să încerce 24 până la 36 de şedințe cu Mark Trullinger, aşa cum i-a sugerat acesta, pentru a vedea dacă au efect.

„Încă nu ştim de ce sau cum funcționează anumite medicamente, ori de ce în anumite cazuri aceleaşi medicamente au efecte secundare teribile", meditează ea. „Aşa că nu mă deranjează că nu înțeleg întru totul mecanismul din spatele acestei metode. Măcar aici efectele secundare sunt zero. Sunt dispusă să încerc!"

Capitolul 12

Restartarea îngrijitorului familiei

Cum se face că o balerină poate executa piruete multiple fără a ameți şi a pica pe jos? [1] Cum e posibil ca un pianist să cânte la perfecție bucăți de Bach şi Beethoven chiar şi cu ochii închişi? Nici balerina, nici pianistul, nu s-au născut cu aceste abilități. Neurocircuitele din creierele lor s-au modificat treptat pentru a le permite să facă ceea ce altădată nu puteau să facă. Creierele lor au fost antrenate să lucreze foarte diferit.

Neurofeedbackul reantrenează, autoorganizează şi actualizează creierul în moduri noi.

Prima şedinţă de tratament a lui Heather

Instrucțiunile lui Mark Trullinger pentru Heather înainte de prima şedinţă de tratament sunt foarte simple. „De fiecare dată când auzi un bip, îi spui «Bravo!» creierului.” De fiecare dată când aude bip, explică Trullinger, înseamnă că undele sale cerebrale ajung mai aproape de o stare de funcționare ideală – alpha joase, theta înalte – corelate cu o cogniție şi o concentrare mai bune.

„Cu cât auzim mai multe bipuri, cu atât ştim că acum creierul tău învață ce vrem noi să învețe. De fiecare dată când îi spui creierului «Bravo!», îl ajuți să întărească funcționarea optimă. Nu încerca să forțezi nimic. Doar stai pe spate şi încearcă să rămâi într-o stare asemănătoare cu cea în care te afli când te fură somnul pe canapea uitându-te la televizor, când începi să adormi, dar încă mai auzi televizorul pe fundal. Ascultă bipurile, spune-i «Bravo!» creierului şi respiră. Nu uita să respiri.”

Asta e tot ce-i cere să facă.

Heather se întinde într-un fotoliu, iar Trullinger îi ataşează şase electrozi de scalp şi o conectează la computere. În SMT, practicienii fac adesea şi o scanare dinamică în timp real în timpul tratamentului, pentru a vedea unde este creierul hiperactiv şi unde este hipoactiv, înainte de-a aplica impulsurile magnetice. În sesiunile de tratament cu qEEG, practicianul conectează de regulă electrozi doar în regiunile creierului pe care intenționează să le trateze, iar pentru

monitorizarea cu succes a unei regiuni în timpul unei şedinţe de lucru sunt necesari de regulă de la unu la şase electrozi.

După ce Trullinger se aşază la computer pentru a monitoriza tratamentul lui Heather, începem să auzim un bip scurt, de frecvenţă joasă, o dată la cinci sau zece secunde. Mie mi se pare că seamănă cu lătratul unui câine mic Haam!... Haam! Ceea ce mă face să mă gândesc că procedura seamănă cu dresarea unui cățel pentru a lătra atunci când simte musafiri nepoftiți (sau, în cazul nostru, tipare nedorite de unde cerebrale). Şi recompensarea acestuia cu câte un „Bravo!” de fiecare dată când răspunde corect.

Doar că, în cazul acesta, Trullinger o ajută pe Heather să-şi antreneze undele theta (care semnalizează activitatea care implică concentrare) să urce în intensitate, iar pe cele alpha (asociate cu o stare mai apropiată de cea a visării cu ochii deschişi) să coboare. Când observă, aşezat în fața monitorului, că cele două tipuri de unde se apropie unele de celelalte, le recompensează printr-un bip, pe care Heather îl va auzi şi-l va recompensa la rândul său printr-un gând. Trullinger ajustează continuu tonurile – sau recompensele – astfel încât acestea să se înmulțească atunci când undele theta şi alpha se apropie unele de celelalte, modelând treptat creierul. „Educăm undele cerebrale prin acest bip specific, astfel încât acestea să repete tot mai des acest tipar”, spune acesta.

Trullinger explică că sunetul este perceput de creier ca o recompensă, întrucât Heather a fost informată că sunetul acesta e un semn bun, iar ea îşi spune că e bun de fiecare dată când îl aude. În mintea ei, ea vrea să audă de cât mai multe ori sunetul, deoarece crede că acesta îi va ameliora

undele cerebrale. Credința aceasta va fi validată la finalul fiecărei şedințe, când Trullinger îi va arăta modificările de undă înregistrate. Şi încă o dată când simptomele vor începe să se schimbe.

Seamănă cumva cu convenția bancnotelor, spune Trullinger. „Dacă nu am înțelege din context valoarea unei hârtii de o sută de dolari, aceasta nu ar însemna nimic, la fel cum sunetul bip nu înseamnă nimic. Dar de îndată ce ştim că bancnota de o sută de dolari ne poate aduce ceva ce ne dorim, ne poate ajuta să supraviețuim, fiind în general considerată un lucru bun, atunci ea devine o recompensă. Când contextul este controlat şi definit, atunci ceva precum un simplu bip devine condiționat. Dar nu o condiționare întru totul operantă, deoarece foloseşte învățarea socială, învățarea asociativă şi, până la un punct, elemente din condiționarea clasică, pentru a transforma un sunet într-o recompensă."

Să ne imaginăm, de pildă, că ne rătăcim în pădure şi începem să căutăm cărarea care să ne scoată afară. Dacă mergem iar şi iar pe o cărare greşită, care ne duce într-o direcție eronată, în timp cărarea va deveni mai bătucită şi mai evidentă. După o vreme, nu mai vedem nimic altceva, deşi ştim că această cărare nu duce unde ne dorim. Însă odată ce creierul învață să recunoască o altă cărare, mai bună, una care ne poate duce acolo unde ne dorim, va fi mai simplu să o identificăm, acum şi în viitor. Cu cât mergem mai mult pe cărarea corectă, cu atât mai clar definită devine aceasta. În sensul acesta, neurofeedbackul ne poate ajuta, oferind creierului o hartă pentru o mai optimă funcționare în lume.

De fiecare dată când creierul lui Heather merge pe calea cea bună, Trullinger oferă un bip. După jumătate de oră,

distanța dintre bipuri e tot mai scurtă. Şi aici se încheie prima şedință de terapie.

„Vedem deja că undele alpha şi theta s-au întretăiat de câteva ori şi ne apropiem tot mai mult de ceea ce ne dorim să obținem”, îi spune Trullinger lui Heather. „Ce vrem este să recompensăm creierul atunci când undele alpha şi theta se întretaie în direcția bună.” Ne arată o imagine care seamănă cu două seturi de văi şi dealuri suprapuse unele peste celelalte. Când un deal se ridică, un altul, din celălalt set, coboară, trecând prin celălalt. Împreună, undele suprapuse formează o formă ciudată, aproape ca de omidă.

Heather se uită la Trullinger. „Şi ce înseamnă asta?”

„Înseamnă că deja înregistrăm un progres”, îi răspunde acesta. „E un semn bun pentru tratamentul nostru.”

A şasea şedință

După cea de-a şasea şedință cu Trullinger, eu şi Heather mergem din nou la un ceai.

Heather îmi mărturiseşte că încă e prizonieră a grijilor față de toți cei din jurul său, dar, adaugă, parcă ar fi constatat şi oarece schimbări subtile.

„Ştiu că ceva mărunt de tot a început să se schimbe, deoarece mă simt puțin diferit când sunt cu Jane”, îmi explică. „Ăsta e principalul meu declanşator. Dacă nu mă simt la fel de activată cum mă simțeam înainte când eram cu ea, pentru mine e un barometru semnificativ.”

Rememorează evenimente din săptămâna anterioară. Jane tocmai s-a întors acasă pentru vacanța de toamnă. Are o entorsă care nu se vindecă prea bine. Are dureri mari şi umblă cu ajutorul unui baston. Heather i-a făcut programare la un specialist. „Înainte de a veni acasă, Jane m-a rugat să-i transmit câteva întrebări ortopedului pe care-l frecventăm de obicei. Am fost de acord, din moment ce ea se afla în sesiune şi nu putea să-i telefoneze în timpul zilei. Am crezut că am obținut toate informațiile de care avea nevoie, dar ea s-a supărat pe mine că nu am aflat mai multe." Heather suspină, apăsându-şi cu degetul mare şi cu indexul pe tâmplă şi îndepărtând părul de pe față, ca şi cum şi-ar fi aplicat o mini-şedință de presupunctură.

„Poate că am fost prea obosită pentru a reține toate informațiile pe care mi le-a dat doctorul", spune. „Nu ştiu. Am rezistat tentației de a-i reproşa obrăznicia şi am încercat să văd de unde vine atitudinea ei: care-i sunt grijile. I-am validat sentimentele de teamă şi frustrare şi i-am spus: «Vom vedea. Vom şti mai multe după ce mergem la consultație»."

Apoi, spune Heather, „Am rămas tăcută alături de ea, pentru că nu mai aveam nimic constructiv sau încurajator de spus".

„Am practicat tăcerea cu multe grupuri de elevi în viața mea", continuă ea. „Nu mă deranjează. Dar cu Jane nu am fost niciodată în stare să stau în linişte. Mereu încercam să umplu liniştea cu ceva util. Să o repar. Să fac totul să pară mai bine prin cuvinte. Dar în momentul acela, stând în linişte alături de ea, am realizat că sunt mai calmă. Nu mă mai agită lucrurile care mă agitau de obicei."

Jane a întrebat-o sec de ce nu spune nimic. Heather i-a răspuns că „Nu mai am nimic de spus. Sunt aici pentru tine şi vom merge împreună la consultație”. Stăteau întinse „pe patul super confortabil al lui Jane, cum facem de multe ori, una lângă cealaltă, vorbind vrute şi nevrute”, îmi spune.

Jane s-a înfuriat. „Atunci de ce nu ieşi afară!”, a țipat la mama ei. „Nu văd de ce ai mai sta aici!”

Heather a sărutat-o şi a plecat. „În mod normal, după o altercație de genul ăsta cu ea, aş fi fost foarte supărată. Dar eram atât de... ciudat de calmă, ştiind că am făcut tot ce puteam face.”

S-a dus să plimbe câinele; apoi a mers la cumpărături. „Când mă plimbam printre rafturile magazinului, m-am gândit cum de obicei, după câte o ieşire de-a lui Jane, căram cu mine ore şi ore durerea, întrebându-mă ce aş fi putut să fac sau să spun diferit. Dar acum, mi-am dat seama că nu făceam asta.”

Se lasă pe spate în scaun. „Mă simt mult mai calmă. Şase şedințe au schimbat ceva în modul în care răspund la lucruri care de obicei mă atacă. Privesc cu mai multă detaşare anxietatea, furia şi schimbările de dispoziție ale lui Jane. Poate că încep să am ceva mai multă perspectivă asupra lucrurilor.”

A noua şedință

„Maşina nu minte, cred”, îmi spune Heather la telefon. „Sau poate ar trebui să spun că nu poți păcăli maşina.”

Heather îmi descrie ultima şedinţă. Era atentă la sunetele bip şi îşi sincroniza respiraţia profundă, din diafragmă, cu acele „Bravo!” spuse în gând. Dar nu reuşea să intre în starea normală de relaxare. O necăjeau mai multe lucruri.

Pe parcursul acestui an, când a predat doar cu jumătate de normă, astfel încât să-şi poată ajuta fiica şi părinţii, Heather spera să găsească timp şi pentru a pune la punct un program de menţinere a sănătăţii pentru elevii ei. Îşi dorea în primul rând să găsească o formulă care să ajute instituţia de învăţământ să abordeze mai eficient combaterea influenţei negative a reţelelor de socializare asupra adolescenţilor. E ceva ce o pasionează de multă vreme şi speră să poată duce programul în mai multe şcoli, odată ce Jane şi părinţii săi se vor afla într-o situaţie mai fericită. Naveta cu trenul i-a permis să înceapă să schiţeze planul cursului, dar, îmi spune, pur şi simplu „nu am avut disciplina de a-mi face un program pentru a începe să dau telefoane şi a face primii paşi în direcţia asta”.

„Încep să realizez că am o capacitate de concentrare a atenţiei foarte redusă! Acum că neurofeedbackul mă ajută cu anxietatea, e ca şi cum am îndepărtat un strat şi în loc să mă simt anxioasă şi la pământ tot timpul, observ cât de împrăştiată sunt.” Mărturiseşte că la început, când Trullinger i-a spus că ar avea probleme de atenţie, în baza interviului, chestionarelor şi scanărilor iniţiale, ea nu l-a crezut.

Acum îşi dă seama că „avea dreptate. Sunt capabilă să sesizez cât de distrasă şi de impulsivă sunt; într-atât încât nu mă pot concentra cu adevărat. Mă împart mereu într-o mie de direcţii. Şi văd că acest fel de a fi este de fapt un mecanism de adaptare pe care-l folosesc pentru a nu mă gândi la lucruri stresante. Dar nu mă ajută deloc”. Oftează

în receptor. „Deşi nu mai am un comportament atât de reactiv, tot mi-e aproape imposibil să identific prioritățile, să mă țin de ele, să-mi gestionez bine timpul, să nu mă dedic celorlalți în detrimentul meu şi să găsesc o cale de-a face lucrurile pe care doresc să le fac pentru mine.”

În timpul ultimei şedințe de tratament, nu a reuşit să-şi oprească ruminația. „Mă tot gândeam, de ce nu lucrezi la cursul de sănătate, Heather? Nu e unul dintre motivele pentru care ți-ai luat doar jumătate de normă? De ce nu-ți transformi ideile în fapte? Da, e greu să ai mai mulți membri ai familiei cu probleme de sănătate psihică. Da, oamenii au nevoie de tine, dar tu vrei să te concentrezi şi pe ce te interesează pe tine – de ce nu o faci?”

Apoi, spune, „cred că pur şi simplu am ațipit”.

La finalul şedinței, Trullinger i-a arătat o hartă care i-a confirmat că şedința fusese diferită de altele. Undele cerebrale nu mai aveau formă de omidă.

Îi reamintesc că vindecarea nu e un drum drept, ci seamănă mai degrabă cu un traseu prin Alpii Elvețieni – urci şi cobori, urci şi cobori, mereu în direcția cea bună. Iar ea cu siguranță se îndreaptă în direcția cea bună.

A paisprezecea şedință

Vorbesc la telefon cu Heather într-o joi, după cea de-a paisprezecea şedință de tratament. Îmi spune că recent, ea şi Jane au mers împreună la un curs de yoga în Baltimore. După curs, lui Jane îi era foame.

„Traficul era foarte aglomerat şi mai toate locurile în care puteam mânca erau închise. Jane se enerva tot mai rău”, îmi povesteşte Heather. „Păi bine, i-am spus, pot să parchez lângă o altă maşină şi tu intri să-ți iei ce vrei.” Jane n-a vrut să facă asta; era prea anxioasă pentru a intra singură în magazin şi a-şi lăsa mama cu maşina parcată într-o zonă interzisă.

Aşa că Jane a făcut ce face de obicei când se simte copleşită şi agitată. A țipat la mama ei.

„Când a început să-şi verse năduful pe mine, pur şi simplu nu am mai simțit arsura aceea de anxietate şi disconfort în corpul şi mintea mea. În trecut, de fiecare dată când cineva din familie nu se simțea bine, aveam o reacție viscerală şi trebuia să fug la baie. Acum, am respirat adânc şi mi-am spus că nu voi da curs acestei provocări, deoarece lucrurile o vor lua la vale dacă o fac. În cele din urmă, lucrurile se vor rezolva. Acum trebuie să trecem prin asta. Asta este.”

„Stomacul te mai supără?”, o întreb, amintindu-i că la prima noastră întâlnire acuza dureri de stomac, probleme gastro-intestinale şi scaun frecvent, printre simptomele cele mai debilitante. Probleme care o împiedicau să ducă o viață de zi cu zi normală.

„Nu mă mai supără”, răspunde. „Privind în urmă, mi se pare incredibil când îmi dau seama că asta îmi afecta toate momentele zilei. Şi totuşi, nu am vorbit cu nimeni despre acest lucru. Cred că multe persoane cu anxietate au probleme cu stomacul şi nu vorbesc despre asta. Nu există multe opțiuni de tratament care să-ți ofere mai multă energie emoțională şi mai multă rezistență fizică în viața de zi cu zi. Ca să poți începe să-ți investeşti energia din nou în ceea ce contează.” O aud cum râde. „Şi de la consiliere, de

obicei ies epuizată şi copleşită. Dar neurofeedbackul nu are efecte secundare. Doar mici beneficii pe care le simt adunându-se în timp."

A optsprezecea şedinţă

Adevăratul test al eficacității tratamentului a sosit când Heather a fost sunată de directorul departamentului medical de la colegiul lui Jane pentru a o anunța că fata avusese câteva atacuri de panică severe la rând. Heather a vorbit cu Jane la telefon, iar fata se simțea deja un pic mai bine. Au fost de acord că cel mai bine ar fi fost să meargă la ea.

Heather se afla în Connecticut, dar a decis să meargă cu maşina în Baltimore. A ajuns după-amiaza târziu. „Am intrat în camera ei şi am strâns-o tare în brațe", îmi spune. „Mintea mea era mult mai clară decât fusese vreodată. Îmi era limpede că tot ce trebuia să fac era să fiu acolo pentru a o ajuta să se simtă în siguranță. Atât." În trecut, îmi povesteşte Heather, „aş fi reacționat panicat, cuprinsă de o mulțime de gânduri, până într-atât că nu aş fi înțeles ce nevoi are şi ce simte. Sau m-aş fi stresat cu ce să spun, gândindu-mă că spun ceva greşit, făcându-mi probleme că nu spun exact ce ar trebui. Acum îmi era doar foarte clar că trebuie să o fac pe Jane să se simtă în siguranță; să o țin în brațe".

Pentru prima oară după ani, Jane a plâns în brațele mamei sale.

Heather face o pauză. „Au trecut doar nouă sau zece săptămâni de când am început tratamentul. Dar deja mă

aflu într-un loc în care nu am mai fost niciodată, unde nici măcar cele mai stresante întâmplări nu mă mai descentrează.” Iar asta, spune ea, o face să fie un ascultător mai bun. „Îi pot asculta mai bine pe ceilalți, pentru că nu mai reacționez.” Îmi spune că nu e singura mamă din grupul său de prieteni care întâmpină dificultăți majore în relație cu copii adolescenți sau tineri adulți. „Constat că, deşi nu e ceva ce să discutăm în mod deschis, câțiva dintre amicii mei se deschid mai mult în fața mea când vor să-şi povestească problemele, iar asta se întâmplă deoarece acum sunt capabilă să fiu acolo pentru ei fără a încerca să găsesc soluții şi fără să răspund cu istorisiri despre propriile probleme. E un sentiment plăcut, să pot fi o persoană care chiar aude şi reflectează la ce-i spun ceilalți, fără să mă gândesc neîncetat la problemele mele.” Face o pauză. „Îmi place această nouă variantă a mea.”

Ulterior, Heather a mai observat ceva nou la ea. „Am început să simt că reuşesc să mă concentrez mai bine. Nu mă mai agit în jurul micilor decizii. De obicei, planificarea unei deplasări de urgență, cum ar fi să merg la Jane când are nevoie de mine, însemna un comportament foarte împrăştiat, bagaje, uitat lucruri, ba chiar uitat şi să cumpăr bilete de tren. După care m-aş fi ocărât pentru că sunt atât de dezorganizată şi uitucă. Acum, toate acestea îmi par... simple. Oricum, nu mă mai copleşesc.” Face o pauză şi adaugă: „Corvoada mentală de zi cu zi nu mai pare aşa o... corvoadă”.

Parte din asta, spune, vine din faptul că e mai aptă să stabilească ce vrea şi să le comunice şi celorlalți ce vrea. Când a primit apelul de urgență pentru Jane, de exemplu, „în loc să mă prefac că totul e în regulă pentru a-l proteja pe Dave şi să încerc să mă descurc singură cu toate, fără să-l

las să-mi simtă teama, i-am spus: «Uite ce se întâmplă. Sunt foarte îngrijorată, aşa că mă duc până acolo. Trebuie să plăteşti pe cineva care să dea de mâncare la animale, trebuie să plăteşti taxele şcolare pentru Ian, vezi că las factura pe masă în hol. Te sun când ajung în Baltimore».”

În trecut, adaugă pe un ton meditativ, „cred că le comunicam celorlalți nevoile mele într-o manieră pasiv-agresivă”. Face o pauză şi râde scurt. „M-aş fi ascuns în căsuța din copac, în loc să le spun, hei, nu mă simt bine. Acum pot să o spun direct: am nevoie de ajutorul vostru.”

A douăzeci şi doua şedinţă

„Nu mă mai dor tot timpul mâinile”, îmi spune Heather când vorbim din nou. A observat că în ultimele săptămâni i s-au ameliorat, treptat, senzațiile dureroase în general. „Realizez cât de multe lucruri am evitat de-a lungul anilor – scrisul de mână, scrisul la calculator, ținutul lesei câinelui, gătitul – din pricina durerilor de mâini. Acum am reînceput să fac toate acestea.”

Heather şi Dave au adoptat de curând un al doilea cățel. „Multă vreme am fost sigură că pur şi simplu nu aş mai putea avea grijă de un pui de câine, din punct de vedere fizic, chiar dacă îmi doream unul. Dar acum mi-am dat seama că pot avea grijă de un cățel. Nu mă mai supără aceleaşi dureri fizice. Nu cred că m-aş fi încumetat vreodată să mai iau un câine dacă nu aş fi făcut terapie prin neurofeedback.”

Totodată, Heather învață să se elibereze şi de anumite lucruri pentru care nu mai vrea să fie responsabilă de una singură. „Am ajuns să accept că nu pot rezolva tot pentru toată lumea”, îmi explică. Le-a spus recent părinților că trebuie să angajeze pe cineva să-i ajute să sorteze toate lucrurile din casa lor – ea nu poate să facă totul şi, mai important, nici nu vrea să facă totul. Aşa că, mama şi tatăl ei au angajat o echipă profesionistă, iar Heather doar îi organizează acum pe toți.

„Nu pot să fac lucruri magice mereu”, adaugă, expirând profund. „În special cu Jane. Pot fi alături de ea în momentele grele, dar nu o pot salva de gândurile care îi provoacă atacurile de panică. Va trebui să iasă singură la liman. Cu ajutorul nostru, desigur – dar este călătoria ei.”

Heather i-a propus recent lui Jane să încerce neurofeedback. Jane a fost de acord să încerce în timpul primului semestru din an. „Vede şi ea că mă simt mult mai bine când mă pot regla singură şi cât de mult m-a ajutat neurofeedbackul”, îmi spune. „Înțeleg acum că, ajutându-mă pe mine mai întâi, am ajutat-o şi pe ea să înțeleagă că are mai multe opțiuni de tratament.”

Ultima şedinţă

Heather a demontat căsuța din copac. „Da, căsuța aia”, îmi spune, încălzindu-şi mâinile cu o cană cu ceai, în timp ce stăm de vorbă în bucătăria mea. „Era o ruină, oricum. În afară de scurta mea vizită din august anul trecut, n-a mai intrat nimeni în ea de ani.” Acum câteva săptămâni, a rugat

un om care-i ajută cu munca în grădină să o dea jos. Acesta a demontat-o chiar a doua zi.

„Mă gândisem să fac un fel de ceremonie de despărțire", îmi spune. „Dar în ziua aceea am fost neobișnuit de ocupată; m-am întâlnit cu administratorii școlii pentru a le prezenta ideile mele pentru cursul de sănătate în raport cu utilizarea rețelelor de socializare, împreună cu un alt profesor cu care m-am asociat în acest proiect." Așa se face că, în momentul în care a fost dată jos, „nu era nimeni acasă. Nu a văzut nimeni. Atât de multe amintiri și a dispărut la grămadă cu vreascurile adunate de prin curte".

Heather mărturisește că acum, când privește pe fereastra bucătăriei, „nu mai e acolo și, sincer, grădina arată mult mai bine. Cred că mă și ajută să înțeleg, vizual, cum a trecut timpul de când gemenii nu mai sunt copii. Zilele căsuțelor în copac, ale leagănelor, corturilor, forturilor din pături, recitalurilor dansante, bicicletelor și scuterelor... toate au trecut de-acum. Și odată cu ele anii cei mai grei din viața unui părinte".

Multă vreme, explică Heather, „parcă nu am putut să renunț la copilăria lor, din punct de vedere emoțional. Nu am putut să privesc în oglindă și să văd cine sunt și ce vreau. Dar acum sunt pregătită să fac ambele lucruri".

Între timp, Heather e foarte entuziasmată de programul despre sănătate și rețelele de socializare pentru adolescente pe care l-a propus. „Lucrez cu administratori care chiar vor să le ajute pe tinerele fete și am început să punem pe picioare un program foarte bun." Îi simt entuziasmul în voce. „Voi ține un curs pentru profesori. Fac foarte multe lucruri. Simt că am parte de răspunsuri cerebrale mult mai concentrate."

A mai făcut şi alte schimbări. „Am vândut maşina mare care consuma enorm de mult carburant şi mi-am luat un Prius micuț la mâna a doua”, îmi spune. „Am vrut dintotdeauna să fac asta.”

O întreb cum s-ar descrie în prezent, în comparație cu persoana care era la începutul terapiei qEEG şi neurofeedback cu Mark Trullinger.

„Nu mai caut să-mi scuz mereu comportamentul, pentru că am mai multă compasiune față de mine acum”, răspunde. „Sunt mai aliniată scopurilor şi obiectivelor mele şi modului în care le pot atinge. Am grijă de mine. Mă culc la zece seara, fac meditație în fiecare zi. Îmi fac timp în fiecare zi pentru plimbări şi pentru scos câinii afară. Am grijă de maşina mea micuță. Şi aceste activități îmi aduc multă bucurie. Eu nu am crescut cu ideea că am dreptul la bucurie. Dar acum simt că am. E o grijă de sine la un cu totul alt nivel.”

„Mă ghidez după un nou motto în viață: dacă nu se întâmplă în fața mea sau în imediata apropiere, atunci sunt în siguranță.”

„Uneori”, îmi spune, „îmi vine să-l sun pe Mark Trullinger şi să-l întreb, «Ce ai făcut, mai exact? Nu mai sunt aceeaşi persoană».”

Mai târziu, îi povestesc lui Trullinger despre cele spuse de Heather. El îmi explică schimbările prin care a trecut ea în termeni deopotrivă neuroştiințifici şi poetici. „În decursul tratamentului, undele alpha şi theta din creierul lui Heather au început să alterneze natural, de-o manieră blândă, organică, aşa cum ar trebui. Funcționarea amigdalei a

scăzut de la intensitatea unui țipăt, la cea a unei șoapte. Hipocampul și-a sporit funcțiile, devenind mai puternic; ca o forță care se afirmă plenar."

Trullinger subliniază că „noi nu am modificat personalitatea lui Heather, cum nici neurofeedbackul nu i-a modificat-o". El vede lucrurile în felul următor: „Atunci când nu funcționează corect, creierul lasă persoana, dimpreună cu toți cei din jurul său, în afara adevăratei sale personalități. O ascunde. De aceea, scopul e întotdeauna să ajutăm pacientul să-și sculpteze creierul așa încât să depășească o funcționare inadecvată."

Heather îmi spune că i s-a întâmplat recent să privească în curte, unde era cândva căsuța din copac, și să se bucure de lumina apusului filtrată prin verdele pâlpâitor al frunzelor copacilor, cândva acoperiți de vechiul fort din lemn putrezit. „Sunt atât de departe de dimineața în care m-am ascuns în casa din copac", îmi spune. „Acum construiesc ceva complet nou."

Capitolul 13

În căutarea unui extinctor pentru creier

În anul 1991, Alan Faden, pe atunci șeful Departamentului de Neurologie de la Centrul Medical al Administrației

Veteranilor din San Francisco, a luat o decizie de carieră colosală. Vreme de 16 ani fusese atât clinician, cât şi cercetător, iar în timpul serviciului la mai multe instituţii medicale militare ajutase sute de soldaţi care suferiseră traume craniene şi răni la coloană. Timp de mai mulţi ani, la începutul carierei, lucrase cu jumătate de normă în secţiile de urgenţe ale unor spitale comunitare, bucurându-se de provocările medicinei de urgenţă şi folosindu-şi totodată priceperea dobândită în spitalele militare pentru a ajuta copii care sufereau de traume debilitante[56].

Totuşi, era un domeniu frustrant la vremea aceea: după ce consultau pacienţii pentru rănile iniţiale, medicii aveau prea puţine soluţii pentru a evita repercusiunile pe termen lung ale rănilor coloanei şi de la nivelul craniului.

Aşa se face că, după 16 ani de practică neurologică, Faden a decis să se concentreze exclusiv pe cercetare. Mai întâi, a preluat poziţia de director de cercetare la Universitatea din Georgetown[1]; apoi, după 18 ani de activitate, în 2009, Faden a devenit directorul nou înfiinţatei STAR, adică Shock, Trauma and Anesthesiology Research Center de la Universitatea din Maryland, primul centru de cercetare din Statele Unite dedicat exclusiv studiului traumei, complicaţiilor acestora şi metodelor de prevenire.

Motivul lui Faden pentru a-şi schimba cariera din clinician-cercetător în cercetător a fost foarte simplu, după cum îmi

---

[56] Faden şi-a petrecut anii de început de carieră ca neurolog la Walter Reed Army Institute, concentrându-se pe traumă şi răni ale coloanei vertebrale, înainte de a prelua conducerea Departamentului de Cercetare Neurologică şi Neurobiologică a Facultăţii de Medicină Militară (USUHS), unde a fost şi membru fondator al programului de studii.

explică chiar el, în timp ce stăm aşezaţi pe nişte fotolii matlasate din piele neagră, în sala privată de conferinţe a clădirii sale de birouri. Biroul său e situat în apropierea spaţiilor mari care găzduiesc laboratoarele complexului, ce împreună măsoară aproape 750 de metri pătraţi, în două clădiri, fiind centrul de acţiune pentru 35 de cercetători, postdoctoranzi şi tehnicieni, lucrând împreună pentru a găsi soluţii la problema contuziilor.

„Majoritatea cercetărilor asupra traumatismelor cerebrale, inclusiv a contuziilor, nu s-au concentrat pe mecanismele subsidiare care duc la consecinţe negative pe termen lung", spune Faden. E grizonant, tuns scurt, iar părul de la tâmple e aproape complet alb. „După patruzeci de ani de meserie, îmi era clar că medicii încă nu prea ştiu cum să-i ajute pe pacienţi după ce aceştia părăsesc spitalul." De exemplu, continuă acesta, „Maryland Shock Trauma, de aici, din Baltimore, este un centru recunoscut pentru rezultatele sale mai bune decât ale oricărui centru dedicat traumei din lume. Însă nici noi nu înţelegem de ce unii pacienţi dezvoltă dizabilităţi pe termen lung, cum ar fi declinul cognitiv şi tulburările de dispoziţie". E de părere că traseele celulare implicate în disfuncţiile neurologice subsecvente traumatismelor craniene sunt încă puţin înţelese de medicina modernă şi că domeniul acesta ar putea beneficia de mai multă cercetare, pentru a aborda o dilemă medicală foarte veche: de ce până şi traumatismele medii au uneori un impact atât de sever şi de lungă durată în vieţile multor pacienţi?

Eforturile sale au dat roade din belşug. În ultimele trei decenii, Faden a fost lider în domeniul cercetării leziunilor cerebrale traumatice (LCT), iar grupul său de specialişti a ajuns la descoperiri cu consecinţe profunde pentru noi toţi.

Când ne gândim la LCT, majoritatea dintre noi probabil că ne imaginăm jucători de fotbal şi veterani de război. Probabil că mulți dintre noi am zărit titluri de articole care spuneau că autopsiile jucătorilor profesionişti de fotbal american au descoperit că până la 99% dintre aceştia au suferit de pe urma unei boli cerebrale neurodegenerative cauzate de lovituri repetate la nivelul capului – un sindrom cunoscut ca encefalopatie traumatică cronică, sau ETC – care duce la pierderi de memorie, depresie, confuzie şi demență, chiar şi la mulți ani după încetarea activității[57].[2] Veteranii de război – precum Dave, soțul lui Heather, care s-a ales cu o contuzie în urma exploziei unui dispozitiv improvizat care l-a aruncat din maşina în care se afla – prezintă de asemenea risc crescut, desigur.[4] Peste 20% din personalul militar prezent în teatre de operațiuni suferă traumatisme craniene.

Conform biografilor contemporani ai lui Ernest Hemingway, traumatismele contuzionale repetate ar fi fost responsabile în cazul său de pierderile de memorie, furia, durerile de cap şi paranoia scriitorului, simptome ce s-au agravat odată cu trecerea timpului, la decenii după contuziile suferite în timpul Primului Război Mondial, unde a participat ca şofer pe ambulanță, dar şi în timpul celui de-al Doilea Război Mondial, când a participat ca reporter la asediul Londrei. (Lui Hemingway i-a plăcut, de asemenea, să boxeze.)

Atenția acordată de mass-media encefalopatiei traumatice cronice la sportivi şi cazurilor de LCT la veterani, susține

---

[57] Din punct de vedere istoric, pierderea funcțiilor cognitive în urma loviturilor repetate la cap a fost descrisă mai întâi la boxeri în anii 1920, fiind numită dementia pugilistica.[3]

Faden, s-ar putea să fi „minimalizat, fără intenție, ideea potrivit căreia contuziile se produc mult mai des la populația normală şi la vârstnici” decât ne dăm seama. În Statele Unite, continuă acesta, se produc aproximativ patru milioane de răniri la nivelul capului în fiecare an.[5] „E o cifră foarte mare, căreia nu-i acordăm suficientă atenție.” Să ne gândim doar la elevii de gimnaziu care joacă fotbal şi lacrosse, la copiii care cad de pe biciclete şi plăci de skateboard, la părinții care se duc de-a berbeleacul de pe acoperiş când încearcă să repare vreun jgheab sau se dezechilibrează de pe scaun când montează decorațiunile de sărbători.

Acest tip de contuzii cotidiene pot altera semnificativ viețile pacienților. Faden a arătat că atunci când se produce o vătămare traumatică la nivelul creierului sau măduvei, „apare şi inflamația în creier, care se poate întinde pe luni şi ani şi care poate conduce la pierderi progresive de celule cerebrale, dar şi la distrugere de țesut în formă continuată”. În timp ce explică, Faden îşi mişcă mâna, întorcând palma în jos iar şi iar în aer, deasupra picioarelor aşezate unul peste celălalt, într-un gest meditativ, aproape profesional, încercând parcă să facă informațiile pe care le împărtăşeşte mai puțin terifiante.

La concluzii similare au ajuns şi alți cercetători care au studiat contuziile. O singură leziune traumatică „moderată” la nivelul creierului poate provoca inflamație care va continua să fiarbă în creier, contribuind la declin cognitiv, depresie, schimbări de dispoziție şi pierderi de memorie mulți ani după eveniment.[6] Copiii, fetele şi femeile care au suferit traumatisme prezintă risc sporit de dezvoltare a anxietății, atacurilor de panică şi tulburărilor depresive chiar şi la 13 ani de la producerea accidentării (până acolo

au mers cercetătorii cu investigațiile).[7] Creierele celor care au suferit contuzii par, de asemenea, să fie cu cinci ani mai bătrâne decât vârsta cronologică.[8] Un studiu recent care a analizat dosarele medicale a 235 000 de pacienți a descoperit că persoanele care au suferit o singură contuzie moderată prezintă risc de până la trei ori mai mare de suicid, chiar şi la nouă ani de la producerea traumatismului.[9] Şi, spune Faden, mai mult de 40% dintre cei care au suferit o singură contuzie, prezintă dizabilități semnificative la patru ani de la producerea acesteia.[10]

Faden a propus termenul de „inflamație cerebrală traumatică cronică", sau ICTC, pentru a distinge această situație de tulburare mai comună rezultată din traumatism cranian sau ETC, subliniind faptul că ICTC, spre deosebire de ETC, este o boală tratabilă.

Traumatismul cerebral şi hiperactivarea microgliei

Dar cum se face că o lovitură la cap poate produce atât de mult haos în funcționarea agilă a minții, continuând să provoace neplăceri ani la rând, multă vreme după eveniment?

Cercetătorii au arătat de multă vreme, în baza autopsiilor persoanelor care au suferit răni traumatice la nivelul creierului şi care au murit ulterior din alte cauze, că în cazul lor, creierul prezintă un nivel neobişnuit de ridicat al activității microgliilor. Doar că, explică Faden, această

agitație microglială nu a fost privită ca un factor important în deteriorarea progresivă a creierului.

Faden şi echipa sa au început să privească lucrurile mai în detaliu. Folosind tehnicile de imagistică IRM, au examinat creierele şoarecilor expuşi unor traumatisme cerebrale moderate, descoperind că microglia rămâne în stare de hiperexcitație până la un an după producerea evenimentului traumatic. Aceşti şoareci au prezentat, de asemenea, şi semne de neurodegenerare la nivelul hipocampului, iar biomarkerii lor pentru neuroinflamație erau semnificativ mai mari decât ar fi fost normal.[11]

„Ne întrebam ce rol joacă microglia în asta şi, spre surpriza noastră, am descoperit că joacă o multitudine de roluri. Am reuşit să identificăm multe populații diferite de celule microgliale", explică Faden. „Microgliile nu erau doar bune şi rele, yin sau yang. Existau multe subdiviziuni distincte, cu diferite capacități neurotoxice." Dintre care multe provocau dezastru în creier.

Odată ce oameni de ştiință precum Faden au început să ia în calcul aceste celule imunitare din creier ale căror roluri abia acum erau înțelese, domeniul contuzional a făcut un salt uriaş înainte.

Investigațiile lui Faden asupra rolului microgliei în contuzii s-au derulat la doar câțiva ani după ce Beth Stevens a făcut cercetările revoluționare la Harvard prin care a descoperit că unele celule microgliale activate consumă sinapse, în vreme ce altele elimină amestecuri de substanțe inflamatorii ce produc neuroinflamație.

Faden crede acum că activarea microgliilor toxice este factorul major care contribuie la inflamația cerebrală traumatică cronică, precum și la pierderea de celule cerebrale asociată acesteia și la disfuncțiile cerebrale ce sunt o marcă distinctivă a ICTC. Traumatismul de la nivelul capului activează microgliile să treacă de la protejarea și repararea creierului, la eliminarea de substanțe chimice inflamatorii ce stimulează și mai mult inflamația galopantă de natură microglială.[12] Când se întâmplă asta, celulele microgliale activate își sporesc dimensiunile, devenind mari, robuste și aglomerate. Sub microscop, arată ca niște tarantule cu picioare lungi. Încep să consume sinapse, generând pierderi de memorie, concentrare, de limpezime a minții, precum și dispoziție fluctuantă.

Odată începute aprinderile microgliale în masă, în lipsa intervenției, acestea vor deveni tot mai greu de stins, creând condiții pentru dezvoltarea ICTC.

Dar, cum oamenii de știință au înțeles abia de curând că microgliile pot deveni active cronic și distructive în urma traumatismelor cerebrale, clinicienii nu au făcut această conexiune crucială, pe care să o folosească mai apoi pentru a actualiza tratamentele – nici măcar pe departe. De exemplu, atunci când un băiat suferea o lovitură la cap în timpul unei partide de fotbal în școala gimnazială, dezvoltând ulterior depresie, tulburare de panică ori întâmpinând dificultăți în liceu, legătura dintre traumatismul cranian timpuriu și dificultățile de învățare și depresia ulterioare ar fi trecut complet neobservată.

Ceea ce ne conduce la descoperirea mai recentă – și, în opinia mea, mai surprinzătoare – a lui Faden. În cadrul unor studii pe animale desfășurate în 2017, acesta a descoperit că subiecții cu traumatisme cerebrale, în comparație cu cei

fără traumatisme, prezentau niveluri crescute ale unor microparticule unice din sânge. Urmărind apariția lor, a descoperit că acestea erau eliberate chiar de către microglii. Răspunsul microglial în urma traumatismului era atât de disproporționat, încât microgliile ajungeau să împingă aceste microparticule şi în alte regiuni cerebrale, departe de poziția rănii inițiale, provocând mai multă inflamație şi, consecutiv, mai multă distrugere de țesuturi. Uimitor, unele dintre aceste particule aruncate de microglii în afară erau eliberate direct în fluxul sangvin.[13]

Oricât de înfricoşător ar suna această descoperire, e o veste foarte utilă şi promițătoare.

Vă amintiți de speranța lui Beth Stevens, că în viitorul apropiat am putea avea la dispoziție biomarkeri de sânge clari care să măsoare cu acuratețe factorii secretați de microglii când celulele microgliale comută de pe „modul înger", pe „modul asasin", aşa încât să putem înțelege, prin mostre de sânge, mai bine ce face microglia în creier în termeni de curățare a sinapselor?

Odată ce microparticulele derivate microglial vor putea fi măsurate mai precis printr-un simplu test de sânge, aceşti biomarkeri vor putea fi folosiți la monitorizarea tratamentului contuziilor şi vindecării. Să ne imaginăm, de exemplu, că o femeie suferă un traumatism mediu într-un accident de maşină. Într-o bună zi, medicii ar putea citi în analizele de sânge câtă inflamație se produce în creierul ei şi cât de severă este contuzia, urmând apoi să monitorizeze răspunsul la tratament prin analize de sânge regulate. Dacă testele de laborator arată că femeia încă prezintă niveluri ridicate de microparticule inflamatorii de natură microglială în sânge, atunci tratamentul şi observația vor continua.

Dacă nivelul microparticulelor începe să scadă rapid, medicii vor şti că se află pe calea cea bună către vindecare.

Laboratorul lui Faden a mai descoperit ceva extraordinar. Tradițional, spune acesta, cercetările asupra traumatismelor măduvei spinării au neglijat efectele rănilor asupra funcțiilor cerebrale. Dar leziunile măduvei, continuă Faden, pot provoca inflamație cerebrală răspândită şi susținută, pierdere progresivă de celule cerebrale, declin cognitiv şi simptome depresive – prin declanşarea microgliilor care vor crea distrugere în creier.[14]

Comunicarea bilaterală dintre răspunsul imunitar al sistemului nervos central (prin lichidul cerebrospinal şi cu concursul traseelor limfatice ce traversează spațiile meningeale ale creierului) şi microglii demonstrează încă o dată că între creier şi corp are loc o conversație permanentă.

În cadrul unui studiu din 2017, epidemiologii suedezi de la Institutul Karolinska au examinat amănunțit dosarele medicale a optzeci de mii de adulți, descoperind că adolescenții care au suferit o singură contuzie prezentau cu 22% mai multe şanse să dezvolte mai târziu scleroză multiplă, în comparație cu cei care nu suferiseră traumatism cranian – iar la cei care suferiseră mai multe contuzii, riscul era cu până la 150% mai ridicat.[15] În momentul acesta, date fiind informațiile pe care le deținem cu privire la bucla de feedback dintre corp şi creier – şi modul în care celulele microgliale din creier comunică cu cele imunitare din corp – aceste date nu ne mai surprind.

Să facem o pauză cât să înțelegem că toate aceste informații noi despre traumatismele craniene şi contuzie sunt destul de înfricoşătoare. Pe mine, cel puțin, mă sperie. Pe lângă

problemele mele de natură autoimunitară, eu am suferit şi două contuzii uşoare. Una a avut loc acum 25 de ani, când mergeam cu soțul meu la cinema. Când am ajuns la cinematograf, am dat să ies repede din maşină pentru a cumpăra bilete, iar el să parcheze. Doar că breteaua poşetei mele s-a agățat de schimbător, astfel că în momentul în care maşina a pornit, eu am fost trasă înapoi, lovindu-mă cu capul de acoperişul maşinii. A doua oară, acum 16 ani, eram de asemenea pasager, de data asta în maşina unei prietene. Când coboram o pantă, maşina a prins sub roți un petec invizibil de gheață, care ne-a făcut să ricoşăm într-un stâlp telefonic, iar pe mine să mă izbesc cu capul de geamul din dreapta mea. M-am odihnit, am ținut gheață pe locul contuziei şi mi-am revenit, treptat. Dar aceste incidente mă fac să îmi pun întrebări. Mai târziu în anul celei de-a doua contuzii, am dezvoltat sindromul Guillain-Barré, o boală similară în patogeneză cu scleroza multiplă. Să fi existat vreo legătură între cele două? E imposibil de spus. Însă ideea că inflamația cerebrală traumatică cronică poate provoca distrugeri mentale şi fizice nebănuite este tulburătoare pentru oricine a suferit contuzii şi pentru toți părinții ai căror copii au avut parte de aşa ceva.

I-am mărturisit lui Faden îngrijorarea mea că aceste informații ar putea fi destul de terifiante pentru cititori; poate mulți dintre ei vor arunca cât colo cartea. „Îmi dau seama că sunt informații care pot speria", răspunde el. Dar apoi se luminează la față. „Totuşi, mesajul cel mai important e următorul. Deşi ETC nu e o chestiune tratabilă, contuziile uşoare şi moderate sunt pe punctul de a deveni foarte tratabile." În timp ce vorbeşte, loveşte uşor cu două degete de la mâna stângă în aer, trădându-şi entuziasmul. Faden a lucrat vreme de decenii la dezvoltarea unor soluții antiinflamatorii care să poată ameliora şi inversa efectele

leziunilor cerebrale, împreună cu alte tipuri de intervenții, iar acum simte că noile abordări ar putea fi capabile să limiteze efectele negative ale traumatismelor contuzionale.

În decursul carierei sale, cu mult înainte să fie înțeles rolul jucat de microglii în contuzii, Faden şi colegii săi au trecut printr-un ciclu de speranță şi frustrare, introducând o gamă variată de tratamente medicamentoase în sânge – inclusiv o selecție de medicamente anticancer, prolactină cu rol de eliberare a tirotropinei (TRH) şi medicamente care blochează glutamatul. Administrate la minute, ore, sau în unele cazuri, zile după producerea accidentării, aceste metode terapeutice au redus dramatic nivelul neurotoxicității şi moartea celulelor.

Însă problema a fost alta, spune Faden, aşezându-şi pentru o clipă palma pe obraz. Din pricină că aceşti agenți nu mai erau supuşi restricțiilor de patent, companiile farmaceutice nu au mai avut niciun interes să investească în producția lor. Pur şi simplu nu ar fi făcut bani din asta. Din nefericire, adaugă Faden, „în ciuda faptului că aceste medicamente au avut rezultate experimentale deosebit de promițătoare, nu vor fi supuse niciodată unor testări clinice extinse”.

În cazul acesta, ce noi tratamente se întrevăd?

Revenim, încă o dată, la speranțele şi pericolele din jurul microgliei. Faden a descoperit că, prin folosirea unei combinații de abordări noninvazive nou studiate, medicii pot ajuta pacienții să calmeze microglia supraexcitată, chiar şi la săptămâni şi luni după producerea unei leziuni cerebrale uşoare sau moderate, astăzi fiind posibil să ajutăm un număr mult mai mare de pacienți decât oricând.

În momentul ăsta, laboratorul lui Faden studiază efectele combinării „a trei abordări simple şi uşor accesibile”. „Acestea includ gimnastica aerobică, manipulările dietetice, cum ar fi postul intermitent şi antrenamentul cerebral computerizat.”

Cercetătorii de la UCLA au descoperit recent că antrenamentul fizic, făcut la o anumită distanță temporală de la producerea contuziei şi numai cu aprobarea medicului, sporeşte factorii chimici ce calmează hiperactivitatea microgliei.[16] Laboratorul lui Faden mai cercetează şi posibilitatea ca postul intermitent – în care pacienții se abțin de la consumul alimentelor pe perioade mai lungi între mese – să sporească factorii cerebrali cu rol de protecție, atunci când este făcut în conjuncție cu exercițiile aerobice. (Studiile pe animale în care a fost folosit postul intermitent după traumatisme cerebrale au avut rezultate promițătoare.[17]) El speră ca, prin adăugarea antrenamentului cerebral computerizat cu rol de îmbunătățire a funcțiilor cognitive, exercițiile şi modificările de dietă să funcționeze în sensul multiplicării beneficiilor[58]. În momentul acesta, el şi colegii săi testează această triadă de idei pe şoareci, plănuind ca în viitor să facă şi teste pe oameni.

Luate împreună, toate aceste noi investigații ne vor oferi mai multe informații, susține Faden, despre cum „am putea

---

[58] Pacienţii cu contuzii sau traumatisme craniene ar trebui să consulte întotdeauna un specialist sau medicul de familie pentru a afla dacă în cazul lor particular este indicat să ia în calcul exerciţiile fizice, dieta cu post intermitent, antrenamentul cerebral şi neurofeedbackul. Niciuna dintre aceste metode terapeutice nu trebuie aplicată fără sugestia medicului sau supervizarea acestuia.

interveni la luni sau chiar ani după accidentări, cu metode care să fie eficiente la mult timp după producerea vătămării".

Faden şi alţii experimentează acum aplicarea unui nou tratament conceput pentru microglie, care poate elimina aproape toate celulele microgliale – atât pe cele bune, cât şi pe cele rele. După tratament, noile microglii care vor repopula creierul vor fi neuroprotective, mai degrabă decât neurotoxice. Microgliile asasine dispar din scenă, rămânând doar îngerii. O lună mai târziu, „populaţia toxică a celulelor microgliale inflamatorii este încă semnificativ redusă", spune Faden, cu glasul plin de entuziasm.

E aproape ca atunci când îţi cureţi computerul – intri în cod pentru a şterge totul şi a reconstrui sistemul de operare încă o dată, fără viruşi sau erori.

Deşi medicaţia orală antiinflamatorie – ceea ce am putea considera un extinctor pentru creier – e încă la câţiva ani distanţă de testările clinice, ca să nu mai vorbim de disponibilitatea pentru pacienţi, aceasta reprezintă totuşi o sursă de speranţă la orizont pentru pacienţii care au suferit contuzii sau traumatisme cerebrale[59].

„Dacă putem modifica nivelul inflamaţiei generate de microglie prin aceste intervenţii multiple sincronizate, ar trebui să fim capabili să influenţăm evoluţia pacienţilor care

[59] Desigur, la fel ca în cazul tuturor noilor terapii medicamentoase, şi acest tratament va trebui să treacă prin testări clinice extinse ce vor trebui reproduse şi repetate pentru a le evalua eficienţa, siguranţa şi potenţialele efecte secundare.

au suferit leziuni cerebrale”, spune Faden. „Suntem din ce în ce mai aproape de asta.”

Capitolul 14

Un tratament accelerat?

Lila Shen şi cu mine privim cutia albă frumos împachetată de pe masa ei rotundă din lemn de pin din bucătărie. Abia ce-a ajuns la ea, prin UPS. Pe cutie, cu litere verzi elegante stă scris PROLON: PROMOVĂM SĂNĂTATEA ŞI LONGEVITATEA. Lila vrea să încerce ProLon, o dietă care imită postul, dezvoltată de cercetătorii de la University of Southern California cu scopul de a stimula imunitatea şi funcţiile cerebrale. Principala sa motivaţie, îmi spune, este combaterea ceţii mentale şi a erorilor de memorie tot mai frecvente cu care se confruntă, în special în timpul crizelor de tulburări intestinale inflamatorii de care suferă, boala Crohn.

Lila (pe care am cunoscut-o în Capitolul 4), îmi dă câteva exemple de „rateuri cerebrale” recente, după cum le numeşte ea. „Nu mai vorbim de momente în care deschid frigiderul şi uit ce voiam să caut.” Suspină, expirând îndelung prin buzele ţuguiate, care exprimă îngrijorare. „Asta păţim cu toţii câteodată. Rateurile mele sunt la limita la care pot deveni periculoase. Am răsturnat de atâtea ori cratiţele şi ceainicul pe aragaz, că soţul meu mi-a cumpărat un fierbător, o oală şi un aparat de gătit electrice. De fiecare dată când gătesc, trebuie să pun o alarmă care să-mi

reamintească că am ceva pe foc înainte de-a mă apuca de altceva, pentru că altfel uit, ies din bucătărie şi dau foc la casă. Am ratat programările la doctor, am uitat să scot maşina din viteză înainte de-a opri motorul şi am plecat la aeroport lăsând câinele dezlegat în curte!" Lila lucrează pentru o mică organizaţie nonprofit din Washington, D.C., care se ocupă cu strângeri de fonduri. La birou, are două panouri mari pe care ţine notiţe colorate ca să-şi amintească cine face, ce şi când. Chiar şi aşa, a pierdut de mai multe ori şirul, ceea ce e un factor de stres în sine.

Reputaţia sa de profesionist al colectării de fonduri este atât de solidă, încât locul său de muncă nu e în pericol, dar nu se poate abţine să nu se întrebe „Câtă vreme voi putea păstra postul ăsta, dacă nu-mi amintesc cine a donat şi cât sau cum se numesc persoanele respective când le întâlnesc la evenimente". Îmi mărturiseşte că uneori se gândeşte la serialul de televiziune Veep, unde personajul principal, o femeie politician împrăştiată, are mereu o asistentă după ea care-i suflă în ureche numele celor cu care se bagă în seamă şi ce ar trebui să ştie despre cei pe care-i întâlneşte în diferite ipostaze. „Şi echipa mea a trebuit să intervină mult mai des în ultima vreme pentru a mă salva din diverse situaţii", îmi spune. „E neplăcut."

Dacă adăugăm la toate acestea îmbătrânirea firească a corpului şi creierului, ei bine, Lila are impresia că abia se mai descurcă. Concentrarea, finalizarea sarcinilor şi reamintirea unor informaţii la nevoie încep să fie resimţite (de ceva vreme de-acum) ca şi cum „aş încerca să văd printr-o fereastră conturul frunzelor şi norilor de afară, dar fereastra e mânjită cu vaselină".

Într-adevăr, teoria microglială universală a bolii ne spune că exact aşa simt pacienţii ca Lila. Procesele inflamatorii din

corp sunt – printr-o avalanşă de întâmplări neurobiologice – angajate într-o comunicare permanentă cu celulele imunitare microgliale din creier, producând neuroinflamaţie bidirecţională, capabilă să agraveze ceaţa mentală, penele de memorie, grijile de tip obsesiv-compulsiv şi valurile bruşte de tristeţe.

E limpede că atâta timp cât celulele imunitare macrofage supraexcitate ale corpului vor conversa nonstop cu celulele microgliale ale creierului, orice ar putea să facă ca să-şi calmeze mintea şi să-şi regăsească un echilibru mental va fi un ajutor pentru creierul şi corpul său. Există sute de studii care ne spun că strategiile de calmare a gândurilor stresante şi a ruminaţiei ajută şi la temperarea efectelor poţiunii chimice inflamatorii de tipul „luptă, fugi sau îngheaţă" de zi cu zi expediate de sistemul nostru nervos de fiecare dată când răspunsul nostru la stres se ridică la cote accentuate. Lila foloseşte deja eficient mai multe metode minte-corp de acest tip. E o pasionată a scanărilor corporale, imagisticii ghidate, tehnicilor de respiraţie, „auto-discursului" neuronal, hipnozei, exerciţiilor de antrenare a forţei, exerciţiilor yoga fortifiante şi plimbărilor în natură, toate în efortul de a-i reduce răspunsul la stres şi de a-i calma cât mai mult sistemul imunitar.

Însă pentru pacienţi ca Lila, cu atât mai mult cu cât îmbătrânirea devine un factor activ, trucurile comune de tipul yoga sau meditaţie s-ar putea să nu fie îndeajuns. Cu atât mai mult atunci când macrofagele corporale hiperactive şi restul celulelor imunitare continuă să urle mesaje de tipul „Alo, fraţilor! Avem o problemă aici! Fiţi gata de măsuri extreme!". Mesaje care vor provoca microgliile să-şi continue comportamentul dezordonat, inflamând şi distrugând sinapse şi contribuind la înmulţirea erorilor de memorie,

claritate şi precizie ale creierului – până când oalele sunt uitate pe aragaz şi dau foc la casă.

Ceea ce nu e deloc bine.

Lila a început să se întrebe ce ar putea face în privința microgliei sale hiperactive. E un candidat solid pentru neurofeedback şi SMT, dar în momentul acesta, asigurarea sa nu acoperă prea grozav aceste tipuri de tratamente (deşi multe alte planuri de asigurare le acoperă), iar ea e deja inundată de costuri medicale.

Există vreo cale pentru cineva ca Lila de a aborda problemele fizice şi neuroinflamația dintr-un singur foc, mai mult de una singură?

Să facem cunoştință cu cea mai nouă şi probabil cea mai puternică metodă de accesare a creierului fără asistență de specialitate, pe care oamenii de ştiință o propun pentru abordarea simultană a problemelor fizice şi ale neuroinflamației: dieta care imită postul. Valter Longo, director al Longevity Institute de pe lângă University of Southern California, şi-a dedicat două decenii din carieră analizei efectelor postului structurat, sigur şi pe baze ştiințifice asupra imunității şi, în general, a longevității[60].

[60] Nicio abordare dietetică bazată pe post nu ar trebui aplicată fără sfatul şi ghidarea medicului. Ţinând cont de ratele în creştere vertiginoasă ale tulburărilor alimentare la adolescenţi şi tineri, este enorm de important să subliniem că nu discutăm despre consumul haotic de alimente.

Longo, acum în vârstă de aproape cincizeci de ani, pare cu zece ani mai tânăr decât este. Părul său negru, pieptănat cu cărare pe mijloc ca la adolescenți, îi ajunge aproape până la gulerul cămăşii. Îl rog să mă ajute să înțeleg legătura dintre dieta care imită postul, inflamație şi neuroinflamația de natură microglianã. (Cum el se află pe Coasta de Vest, iar eu pe cea de Est, conversațiile noastre au loc pe Skype sau prin telefon.)

La începutul carierei sale de tânăr cercetător la UCLA, îmi spune Longo, a început să experimenteze cu organismele din fermentul de drojdie, descoperind că cele care prezentau mutații specifice ale genelor de creştere ajungeau să trăiască de până la cinci ori mai mult decât cele normale. A căutat să citească despre rezultatele studiilor făcute de alți cercetători pe mutații similare ale genelor creşterii la şoareci, descoperind că aceleaşi modificări genetice ale genelor creşterii erau asociate de asemenea cu longevitate sporită. La şoareci, din motive necunoscute, un nivel drastic redus al factorilor de creştere provoca modificările moleculare ce duceau la o extindere semnificativă a duratei de viață. La fel ca în cazul organismelor din fermentație, şoarecii păreau capabili să acceseze un soi de „mod existențial foarte protectiv ce le permitea să trăiască mai mult", spune Longo.

Apoi a început să caute modificări genetice similare la oameni, descoperind că o comunitate din Anzii ecuadorieni prezintă o mutație ale aceloraşi gene de creştere care le asigură şoarecilor longevitate şi sănătate maximale. Acestor persoane le lipsesc receptorii hormonului de creştere. Această mutație îi protejează de asemenea de cancer, diabet şi de declinul cognitiv asociat îmbătrânirii. Mai mult, creierele lor par mai tinere decât sunt, indivizii beneficiind

de funcții cognitive superioare în comparație cu rudele lor sau cu alți indivizi având aceeaşi vârstă cronologică[61].[1]

Cu toate că acest grup de ecuadorieni consumau o dietă normală, mutațiile genetice le păcăleau corpurile, lăsându-le impresia că sunt înfometați. „Aceşti oameni păreau blocați în modul înfometare, deşi se hrăneau normal", spune Longo. Iar asta i-a ajutat să-şi protejeze corpul şi creierul de efectele îmbătrânirii.

Deşi uimitoare, aceste descoperiri i-au părut intrinsec logice lui Longo. „Ştim de multă vreme că, prin înfometarea bacteriilor şi a altor microorganisme, putem scăpa de balast", îmi explică entuziast, cu accentul său uşor italienesc. „La şoareci, am descoperit şi că postul contribuie la reconstrucția ficatului şi pancreasului deteriorate." Longo s-a întrebat: „Ar putea perioadele de post intermitent să ajute la activarea genelor longevității la populația generală, într-o manieră care să contribuie nu doar la repararea ficatului, ci şi a întregului sistem imunitar al corpului?"

Pentru a afla răspunsul la această întrebare, Longo a pus un grup de şoareci suferinzi de o boală autoimună similară sclerozei multiple (şoareci care nu prezentau mutația genei de creştere care sporeşte longevitatea) pe o dietă care imită postul, timp de trei zile pe săptămână, pentru trei săptămâni consecutiv. Un al doilea grup de şoareci a fost hrănit normal. Şoarecii care au fost trecuți pe dieta care imită postul au înregistrat o reducere pronunțată a

[61] Endocrinologul Jaime Guevara-Aguirre a studiat pentru prima oară această comunitate din Ecuador, ai cărei membri extrem de scunzi nu au receptori pentru hormonul de creştere, fiind diagnosticați cu ceea ce se numeşte sindromul Laron.

citokinelor inflamatorii. Dar, mai surprinzător, dieta a stimulat o regenerare a mielinei – stratul de proteine şi grăsimi care izolează fibrele nervoase ce leagă coloana şi creierul şi pe care celulele imunitare ale corpului le atacă în boli neurologice ca scleroza multiplă şi Guillain-Barré.[2] Longo şi-a publicat descoperirile epocale în 2016.

„Când pui o persoană să postească într-o manieră sigură, controlată şi măsurată, tot ce ține de corpul său devine o idee mai mic, inclusiv sistemul imunitar", explică Longo. „Păcălind corpul să creadă că rămâne fără carburant, sistemul imunitar foloseşte această oportunitate pentru a-şi reduce funcțiile, a se reîmprospăta şi a se restarta; fiind totodată ocupat cu distrugerea celulelor autoimunitare. Când începi să adaugi din nou calorii, totul se reconstruieşte, doar că, de data asta, cel puțin la şoareci, celulele vătămate au dispărut şi celule stem noi repopulează corpul. Şi acestea încep să presteze reparațiile necesare."

Mielina degenerată se regenerează.

La animalele ținute pe dieta care imită postul (în comparație cu grupul de control), se observă o reducere semnificativă atât a macrofagelor inflamatorii din corp, cât şi a microgliilor inflamatorii din creier.[3] Corpul şi creierul îşi apasă butonul de refresh.

Între timp, un alt lider al acestei nişe ştiințifice în expansiune, ce acum se numeşte biogerontologie, dr. Mark Mattson, şef al Laboratorului de Neuroştiințe de la National Institute on Aging, şi profesor de neuroştiințe la Universitatea Johns Hopkins a arătat că o dietă intermitentă care imită postul sporeşte rezistența neuronilor la toaletări sinaptice şi inflamație la animalele cu Alzheimer, Parkinson,

Huntington şi infarct[62].[4] Într-un studiu din 2018, Mattson demonstra că postul a îmbunătățit cogniția şi dispoziția suprimând infecția mediată de microglii şi ajutând prin asta la protejarea neuronilor de stres şi la neurogeneză.[5]

Longo a intuit – şi şi-a întemeiat cariera ştiințifică pe asta – că dieta care imită postul (pe scurt, DIP) poate activa „cea mai veche şi mai directă metodă pe care natura o deține pentru repararea unui sistem imunitar suferind" şi că postul ținut cu atenție poate declanşa „un proces regenerativ, de autovindecare, cu efecte secundare minime sau posibil chiar inexistente".

Dar şoarecii nu sunt oameni. Longo nu avea de unde să ştie dacă testările pe subiecți umani vor avea aceleaşi rezultate. Dar ştia că, în lucrul cu oamenii, cheia ar fi fost să dezvolte o metodă DIP care să asigure suficiente calorii astfel încât să poată fi folosită şi în afara cadrului clinic, pe cât posibil acasă. Longo voia să reducă aportul caloric suficient încât să convingă corpul că posteşte, asigurându-se totuşi că pacienții obțin din dietă toate nutrimentele şi vitaminele necesare susținerii reîntineririi. În plus, voia ca hrana

---

62 Dieta care imită postul este similară cu două alte tipuri de post, dieta cu post intermitent şi postul cu restricţie de timp, abordări despre care Alan Faden spunea în Capitolul 13 că fac parte dintr-o nouă combinaţie de metode ce-şi propun să ajute creierul vătămat. Programele de post intermitent includ ceea ce se numeşte programul 5 la 2, în care o persoană consumă cantităţi nutritive normale cinci zile pe săptămână, iar în două cantităţi reduse la 500 sau 600 de calorii. Postul cu restricţie de timp se referă la postire cu program – persoana poate mânca într-o fereastră de opt ore în timpul zilei, dar nu mai consumă nimic altceva în următoarea fereastră, de şaisprezece ore în cazul ăsta (de la 7 seara, la 11 dimineaţa, de exemplu).

propusă să fie şi gustoasă. Pe scurt: toate beneficiile de sănătate aduse de post, cu toate nutrimentele esențiale, dar fără episoade de leşin, spasme de foame sau sentimentul deprivării.

A căutat informații despre influența nutrimentelor specifice asupra celulelor imunitare şi a tulburărilor cerebrale de natură autoimunitară, studiind diete din toată lumea asociate cu longevitatea şi cu funcționarea cognitivă superioară. A călătorit pentru a observa viața unor populații care prezintă incidențe scăzute de boală şi declin cognitiv. Populația vârstnică din Okinawa, Japonia, de pildă, pare să beneficieze semnificativ de pe urma dietei bazate pe peşte şi plante: mai puține cazuri de cancer şi boli de inimă în comparație cu americanii de aceeaşi vârstă, precum şi o incidență cu 50% mai mică a cazurilor de demență. Longo a observat corelații similare şi când a vizitat alte zone geografice în care vârstnicii au parte de o longevitate surprinzătoare şi de bunăstare cerebrală – inclusiv în locul de naştere al bunicilor său, Sardinia şi Calabria, unde oamenii se hrănesc în principal cu o dietă mediteraneeană bazată pe plante.

A început să testeze dieta care imită postul pe oameni la University of Southern California Medical Center. O sută de voluntari au răspuns apelului său. Aceşti subiecți au consumat o dietă bazată pe plante, cu puține calorii, dar densă în nutrimente, concepută cu multe eforturi de Longo, cinci zile pe lună, timp de trei luni.

Rezultatele au fost nemaipomenit de promițătoare. Longo a descoperit că pacienții care au ținut dieta au prezentat un număr de modificări biologice pozitive: creşterea masei musculare în raport cu greutatea corporală, scăderea tensiunii arteriale şi colesterol scăzut. La pacienții

prediabetici, nivelul glucozei din sânge a revenit la normal. Pacienții au raportat şi o îmbunătățire a abilităților de învățare, a memoriei, o mai bună claritate a minții şi mai multă energie.

Din rezultatele obținute, s-a putut trage concluzia că dieta care imită postul avea rezultate similare la oameni cu cele obținute în studiile pe animale, susține Longo, posibil prin descompunerea şi regenerarea interiorului celulelor, anihilarea şi înlocuirea celulelor deteriorate şi creşterea numărului de celule stem din sânge, astfel încât acestea să aibă mai multă forță în reparare, reconstrucție şi regenerare.

În ultimii câțiva ani, au apărut rezultatele mai multor studii despre post, demonstrând efecte de reducere a obezității şi factorilor de risc pentru diabet, cancer, tulburări cardiovasculare sau neurodegenerative.[6]

După multă muncă de calibrare ştiințifică şi testare clinică la Longevity Institute and School of Medicine de pe lângă University of Southern California, dieta care imită postul pusă la punct de Longo este acum disponibilă pentru pacienții care vor s-o încerce acasă.

„Ce crezi că se întâmplă în mod particular cu microglia din creier în timpul dietei care imită postul?", îl întreb pe Longo. „Cum reuşeşte postul să calmeze microglia care a luat-o razna şi să ajute microglia normală să susțină din nou rețeaua neuronală şi să inverseze, până la un punct, distrugerile neuronale şi sinaptice?"

„Ştim că un exces de activitate microglială poate vătăma celulele sistemului nervos", răspunde acesta. „Şi mai ştim că

dieta care imită postul influențează microglia şi inflamația generată de microglie în creier, pentru că vedem că dieta scade inflamația şi îmbunătățeşte cogniția la şoareci." Face o pauză. „Dar încă încercăm să aflăm care sunt căile biologice precise prin care DIP modifică activitatea microgliei."

Astăzi, Longo este „interesat mai cu seamă de efectele postului asupra bolii Alzheimer", începând o serie de teste clinice în acest sens. Crede, de asemenea, că „există potențial pentru obținerea a şi mai multor beneficii serioase pentru sănătatea pacienților cu tulburări cronice prin combinarea dietei cu anumite medicamente". Acum investighează această ipoteză în teste clinice pe pacienți cu scleroză multiplă din Italia, combinând dieta cu fiecare dintre cele cinci medicamente menite să influențeze în diferite moduri funcționarea sistemului imunitar. „După ce țintim celulele imunitare deteriorate cu ajutorul medicamentelor, introducem dieta, pentru a repara şi a readuce celulele în funcțiune într-o manieră mai sănătoasă."

Doar tratamentul medicamentos, subliniază Longo, „nu va aduce celulele noi, sănătoase, înapoi în joc". Dieta care imită postul poate fi utilizată ca o a doua etapă în acest proces – de exemplu, folosind agenți canceroşi pentru a distruge celulele canceroase şi intervenind apoi cu dieta pentru a susține distrugerea celulelor canceroase şi a contribui la restaurarea şi reîntinerirea celulelor sănătoase. Longo a descoperit recent că multe tipuri de celule canceroase – inclusiv cele implicate în melanom, cancerul de sân şi cel de colon – rezistente la tratament convențional sunt mult mai uşor de anihilat prin cicluri de post periodice.[7]

Fluturi în stomac: conexiunea microglii-microbiom

O altă modalitate de înțelegere a interacțiunii dietă-creier sunt datele pe care le deținem despre legătura puternică dintre sănătatea intestinelor şi cea a creierului. Există o multitudine de studii care ne arată că modificările nesănătoase ale microbiomului intestinal pot declanşa depresie şi alte tulburări de dispoziție.[8] Un studiu efectuat pe femei cu vârste cuprinse între 18 şi 56 de ani a descoperit că cele care sufereau de tulburare depresivă severă aveau o cu totul altă constelație microbiană intestinală decât cele fără depresie – niveluri mai mari din 16 tipuri diferite de bacterii.[9] Compoziția bacteriană a microbiomului părea de asemenea diferită la pacienții cu tulburări mentale şi fizice, inclusiv tulburări de anxietate, obezitate, anorexie, Parkinson şi sclerozămultiplă.[10]

Stresul cronic, care favorizează la rândul său răspunsul imunitar inflamator, poate modifica compoziția microbiomului intestinal, sporind populațiile de bacterii dăunătoare, fapt care va avea efecte asupra expresiei genetice, alimentând inflamația sistemului nervos central şi influențând dispoziția şi comportamentul într-o buclă de feedback nesfârşită între intestine, corp şi creier[63].[11]

---

[63] Recent, oamenii de ştiință de la Universitatea din San Francisco, California, au reuşit să creeze ceea ce ei au numit mini-intestin 3D.[14] Au descoperit că receptorii celulelor care învelesc intestinul sunt capabili să recunoască hormonii stresului, cum ar fi adrenalina, atunci când creierul îi trimite în cascadă în corp. Odată ce celulele intestinale au recepționat semnalele hormonale, încep să interacționeze cu fibra

Microbiomul nostru afectează în mod direct şi nivelurile neurotransmiţătorilor din creier, precum serotonina, putând chiar produce în mod direct neurotransmiţători, adică mesagerii chimici care transportă semnale între sinapsele creierului şi sistemul nervos.[12] Această înţelegere a faptului că microbii intestinali comunică cu sistemul nervos central şi cu creierul prin trasee neuronale este de cele mai multe ori numită „axa intestine-creier”.[13]

Un studiu din 2018 a demonstrat forţa potenţială a abordării axei intestine-creier în procesul de vindecare. Cercetătorii de la Johns Hopkins au folosit probiotice – conţinând câţiva microbi intestinali sănătoşi – la pacienţi psihiatrici pentru a descoperi dacă aceasta poate îmbunătăţi atât funcţionarea imunitară, cât şi simptomele psihiatrice. S-au concentrat pe pacienţi cu tulburare bipolară şi istoric de spitalizare din pricina maniei – din moment ce, aşa cum am văzut, mulţi pacienţi cu depresie bipolară au prezentat niveluri ridicate de citokine inflamatorii în timpul episoadelor maniacale. Pacienţii cu tulburare bipolară care au luat probiotic împreună cu medicamentele lor obişnuite timp de şase săptămâni, au prezentat cu 75% mai puţin risc de internare pentru episod maniacal, în comparaţie cu cei care nu au luat probiotic.[15]

Acest rezultat s-ar putea explica prin influenţa dramatică a semnalizării microbiomului intestinal asupra activităţii microgliei în creier. Când microbiomul intestinal este provocat de modificări din mediu – stres, accidente, dietă săracă în nutrienţi, dietă bazată pe alimente procesate – celulele imunitare din intestine interacţionează cu

---

nervoasă, producând compuşi similari cu cei care apar în creier odată cu aprinderea conexiunilor sinaptice.

macrofagele care pot emite citokine inflamatorii, fapt care va duce la prezența unor niveluri crescute de substanțe pro-inflamatorii pe autostrada creier-imunitate.[16] Ca răspuns, microgliile din creier vor spori în dimensiuni şi număr, ceea ce va duce la mai multe toaletări sinaptice.[17] Când microbiomul intestinal este compus dintr-o populație de bacterii mai puțin inflamatorii, microglia poate deveni la rândul său mai puțin inflamatoare.

Cele două creiere – creierul din cap, cu sistemul său nervos central, şi „creierul secundar", cel din intestine – vorbesc, se ceartă, negociază, trimit şi decodifică mesaje neîncetat, ca într-o conversație nesfârşită în cod morse. Iar mesajele odată ajunse la destinație, fie vor calma, fie vor activa microgliile să facă şi mai multe stricăciuni.

Prin post, putem antrena o oarecare abilitate de influențare a microgliei şi de întoarcere a micuțelor celule din partea întunecată, în partea luminoasă a funcționării cerebrale.

Dacă microbiomul nostru (în termenii cei mai simpli) joacă un rol semnificativ în influențarea microgliei în sensul reparării sau degajării sinapselor, atunci dieta prin post, care influențează în mod direct microbiomul intestinal şi într-o direcție pozitivă microglia, pare o abordare de succes.

Studiu de caz

Din moment ce ProLon este un program medical dietetic, compania înființată de Longo, L-Nutra le cere pacienților precum Lila să completeze o fişă medicală completă, care va fi apoi predată unei asistente. Pacienții care se află într-o

formă de sănătate excelentă vor putea achiziționa trusa dietetică direct de pe adresa web a companiei[64].

Pacienții care nu se află într-o stare de sănătate excelentă vor avea nevoie de prescripție medicală. Dintr-un motiv cât se poate de serios. „Vrem să aşteptăm rezultatele mai multor teste clinice înainte de a recomanda dieta care imită postul pacienților cu tulburări autoimune", spune Longo.

Lila şi-a contactat medicul de familie. Acesta i-a cerut un timp pentru investigații, după care a revenit şi i-a spus că este de acord ca ea să încerce programul dietei, după ce a analizat ce alimente propune aceasta. A intrat pe adresa web a companiei şi i-a scris Lilei o prescripție pentru dieta care imită postul. Dar i-a spus că are două condiții. Lila să țină dieta în timpul săptămânii, aşa încât dacă apar probleme – dureri abdominale, diaree, stare de leşin, amețeală – să-l poată contacta imediat. Şi să se oprească de

---

64 Dar nu e nevoie să achiziționați un anume program dietetic pentru a vedea dacă o dietă riguroasă prin post are avantaje pozitive pentru sănătate. Cercetările au indicat beneficii de sănătate similare în urma dietelor cu post intermitent pe care oricine le poate încerca acasă (cu supervizarea unui medic). Printre acestea se numără postul intermitent (limitarea aportului caloric la 500 de calorii pe zi pentru două zile nonconsecutive pe săptămână) şi dieta cu restricție de timp (consumul liber de alimente într-o fereastră de opt sau zece ore, urmat de o fereastră de pauză de 14 sau 16 ore). Similar, spune Mattson, „consumul limitat la şapte sute de calorii – în alimente sănătoase – pentru cinci zile consecutive lunar, duce la modificări metabolice ce vor avea aceleaşi efecte benefice asupra sănătății şi funcțiilor cognitive". Puteți întreba medicul de familie dacă în situația voastră de sănătate postul intermitent ar fi binevenit, solicitându-i indicații specifice înainte de începerea oricărui tip de program.

îndată dacă apar simptome mai îngrijorătoare – orice iese din graficul normal al dispoziției.

Ținând cont de faptul că suferă atât de tulburări intestinale, cât şi de tulburări de natură cerebrală, iar medicul ei i-a dat undă verde, asigurând-o de susținere, Lila e dispusă măcar să încerce[65].

Şi-a comandat o trusă şi plănuieşte să încerce la începutul următoarei săptămâni de cinci zile lucrătoare.

Aşadar, iată-ne aici, în bucătăria Lilei, despachetând coletul primit. Pachetul ProLon este realizat cu eleganță, deşi oarecum alarmant când vezi că hrana alocată fiecărei zile, separată în cutii albe pe care scrie „Cutia zilnică", vine în pachețele cam de două ori cât cele de iPhone. Rația zilnică e compusă dintr-o combinație a meselor pe bază de plante atent selectate de Longo: împachetate, neperisabile, sărace

[65] Faptul că Lila (sub supravegherea medicului său) a optat pentru dieta DIP nu vrea să încurajeze niciun cititor cu tulburări autoimune sau de altă natură să facă la fel. Ghidul ProLon o spune clar. „ProLon nu se adresează următoarelor categorii: persoanelor diagnosticate şi suferind de o afecțiune medicală sau boală; persoanelor care au fost profund slăbite de o boală sau o procedură medicală; persoanelor cu istoric de sincopă (leşin)" şi aşa mai departe. Ghidul numeşte, de asemenea, posibile efecte secundare, cum ar fi leşinul şi ameţeala, dar şi dureri de coloană. Pacienții trebuie să consulte doctorul înainte de a începe o dietă prin post. La fel ca în cazul altor metode discutate în această carte, aceasta nu pot reprezenta un substitut al consultării, diagnozei şi tratamentului medical profesionist. Cereți întotdeauna sfatul medicului de familie sau al altor furnizori calificați de servicii medicale în legătură cu orice întrebare privind probleme medicale sau de tratament medical.

în calorii, dar dense în nutrimente, sub forma supelor, batoanelor, băuturilor şi gustărilor, împreună cu ceaiuri din plante, vitamine şi suplimente – toate de consumat după un program.

„Totul e atât de nesofisticat”, spune Lila, scoţând din pachet alimentele din cutia pe care scrie Ziua 1. Micul-dejun e compus din nuci macadamia, migdale, cocos şi un baton din seminţe de in numit L-bar, care trebuie luat împreună cu suplimentele de omega-3 şi DHA (acestea din urmă sub formă de pilule). Ceaiul de dimineaţă nu conţine cafeină şi are aromă de mentă verde şi lămâie. Prânzul este un pachet cu supă de roşii, o mică garnitură de măsline şi câţiva biscuiţi cu kale. (Măslinele par să constituie un ingredient foarte important al acestei diete – şi vorbim, din fericire, despre nişte fabuloase măsline cu usturoi, culese din crescătoriile Italiei.) După-amiază, Lila va lua două tablete cu vitamine din pudră de legume, numite NR-1, precum şi un al doilea baton L-bar, ca gustare. Cina e o supă minestrone fără gluten şi un mic baton din ciocolată, numit Choco Crisp.

„Parcă ar fi o dietă pentru astronauţi sau ceva”, remarcă amuzată Lila.

Râd. Da, exact aşa arată: mâncare de astronauţi.

„Dar dacă ajută...”, adaugă, ridicând uşor din umeri în timp ce cântăreşte în palmă batonul de la micul dejun. „Dacă alimentele astea le vor spune microbilor din intestinele mele să le comunice celulelor gliale din creier să se potolească şi să se comporte frumos, atunci sigur că vreau să încerc.”

Înainte de a începe dieta, Lila îşi dă singură un test. Se aşază la computer şi face un test de memorie cu „listă de

substantive”, similar cu cel pe care-l primesc pacienții în clinicile de neurologie pentru a le fi testată memoria de scurtă durată. Mă aşez lângă ea în timp ce încearcă să memoreze 15 cuvinte, după ce fiecare este afişat pentru câteva secunde pe ecran. După ce au fost afişate toate cuvintele, Lila scrie repede pe o listă tot ce-şi aminteşte. Îşi aminteşte cinci cuvinte. Dezamăgită, repetă testul. Patru cuvinte. Din nou. Şase cuvinte.

Ziua 1

Rația din Ziua 1 a programului ProLon e compusă din 1 200 de calorii, oferind mai multe alimente decât restul zilelor din planul de cinci zile. „Sincer, nu e mult mai puțin decât aş fi mâncat într-o zi normală, ori cel puțin asta îmi spun mie”, îmi zice Lila.

Seara, pe la şapte şi jumătate, o sun şi o întreb, „Simți că ți-e foame?”

„Nu.”

„Vreo diferență, totuşi?”

„Mă simt destul de bine alimentată”, răspunde. „E ca o zi normală, serios. Am uitat să iau câinele de la tuns când m-am întors de la muncă. Mi-am amintit abia când am ajuns acasă şi nu era aici să mă întâmpine. A trebuit să mă duc înapoi să-l iau.” Oftează. „O zi normală!”

Ziua 2

În cea de-a doua zi, Lila urmează instrucțiunile din setul ProLon şi pregăteşte un amestec de potasiu brevetat, numit L-drink, cu doi litri şi un sfert de apă, din care va bea pe tot parcursul zilei. Setul are o sticlă de apă mare, cu logoul ProLon pe o parte.

„Voi sorbi din asta la toate întâlnirile de azi", îmi spune. Adăugarea L-drink nu este singura diferență dintre Ziua 1 şi Ziua 2. „E şi mai puțină mâncare pe galantar azi", glumeşte Lila. „Nu mai sunt biscuiții cu kale. Şi mi-au plăcut la nebunie! Şi nu mai e nici gustarea de după-amiază. Dar vreau să mă țin de program. A trecut o zi, mai sunt patru."

Echipa ProLon i-a trimis Lilei un e-mail automat explicându-i la ce se poate aştepta în Ziua 2. Conține şi un mic avertisment: multe persoane simt o oarecare oboseală în cea de-a doua zi, aşa că relaxați-vă şi nu încercați să faceți prea multe. „Oboseala e normală, pentru că organismul începe transformarea. Amintiți-vă să nu vă obosiți excesiv astăzi."

Predicția pare să fie adevărată în cazul Lilei.

Are două întâlniri pe parcursul zilei: una în biroul ei, iar cea de-a doua, după-amiază în oraş. „Când m-am întors la maşină de la a doua întâlnire, îmi târam picioarele deja", îmi spune. „Urcam scările de la garaj când am simțit cum mă loveşte un val de oboseală ca un tsunami. Abia urcam câte o treaptă. Simțeam cum îmi zvâcneşte creierul în cap. Parcă rămăsesem fără sânge în corp. Parcă m-a răpus brusc gripa."

Dar nu s-a descurajat. „Dacă asta e cel mai nasol la dieta asta, am stomacul puternic.” Râde. „Ha! Vorba vine!”

„Cina a fost o altă masă minusculă”, îmi spune mai târziu printr-un mesaj. „Dar acum nu-mi doresc decât să mă bag în pat!”

Ziua 3

A doua zi, vorbesc cu Lila prin mesaje.

„La fel ca Ziua 2”, îmi scrie ea. „Obosită! Dar parcă ceva mai puțin ca ieri? M-am culcat la 9 seara şi am dormit nouă ore. Nu-mi mai amintesc când am dormit nouă ore!”

„Cum îți merge mintea?”

„Poate că ceva se întâmplă, într-adevăr”, îmi răspunde. „Mă simt mai cu picioarele pe pământ. În priză, cumva. TREAZĂ. Creierul e mai mult sub control, poate. Parcă zumzăie într-un sens pozitiv, nu negativ. Încă nu-mi dau seama.”

Ne înțelegem să vorbim din nou în următoarea zi.

Ziua 4

„Mor de foame!”, îmi scrie Lila la 7 dimineață. „M-am trezit la 4 cu o foame de-mi venea să mănânc perna! Îmi era prea foame ca să mai dorm!” Apoi adaugă, „Creierul mi-e mai uşor. MAI CLAR.”

O sun seara ca să văd ce face. Abia terminase festinul compus din supă de quinoa reconstituită, cu garnitură de măsline. Îmi face un rezumat al ultimelor 48 de ore. „Eram într-o şedinţă importantă şi deodată mi-am dat seama că puteam vizualiza mai clar o parte dintre elementele mobile ale următoarelor evenimente pe care le planificăm – aşa cum nu prea mi s-a mai întâmplat recent.”

După întâlnire, îmi spune Lila, a scos toate cartoanele cu nume pentru gala despre care au discutat, le-a împrăştiat pe masă în sala de şedinţe şi a rezolvat ceea ce era un adevărat coşmar al poziţionărilor, ceva ce dăduse bătăi de cap toată ziua echipei sale – aşa încât toţi donatorii să se simtă fericiţi şi apreciaţi. „Am simţit ceva din cum eram cândva, persoana care vede tiparele şi rezolvă probleme pe care alţii nu le pot rezolva. Ăsta e motivul pentru care am intrat în domeniu. Îmi place să văd cum se aşază piesele de puzzle în aşa fel încât toată lumea să fie fericită şi lumea să fie influenţată pozitiv.”

Ziua 5

Pentru Lila, e ultima zi de dietă care imită postul. Meniul de azi este un baton L-bar dimineaţă, supă de roşii, biscuiţi cu kale şi supă minestrone.

„Azi nu-mi mai este chiar aşa foame”, spune. „Se adaptează corpul, poate?”

Îmi mai dă nişte detalii despre alte schimbări subtile pe care le-a constatat. „Mi-e mai uşor să conduc, de exemplu. De obicei, când ies dintr-un loc de parcare, am probleme să

aproximez unde sunt precis poziționate alte maşini în jurul meu şi mă tem să nu le lovesc. Am avut foarte multe mici ciocniri în ultimii patru sau cinci ani. Acum, după muncă, am intrat şi am ieşit de câteva ori din locuri de parcare în drum spre casă cu diverse treburi şi abia după aceea am realizat că am făcut asta mult mai lejer decât înainte. A fost foarte uşor."

„Mă simt mai conectată cu corpul meu, mai alertă, mai limpede la minte, mai puțin îngrijorată şi stresată de ce-o să se întâmple... mai mult eu", adaugă.

Adevăratul test, îmi spune, va fi în seara zilei următoare, la gala anuală a organizației sale, din D.C., unde va trebui să-şi amintească numele tuturor donatorilor şi partenerilor acestora, unde le merg copiii la facultate şi aşa mai departe, astfel încât să poată conversa cu ei într-un mod care să le transmită cât de mult le este apreciată generozitatea.

„Oare va fi greu să mă abțin de la plăcințelele cu crab şi şampanie?", întreabă.

„Nu!", răspunde tot ea. „Nici măcar nu mă ispitesc acum. În plus, la evenimentele astea nici nu am timp de mâncat şi de băut, oricum nu beau, mai mult mă prefac că sorb şampanie. Am nevoie ca toate celulele microgliale să lucreze pentru mine."

Ziua 6

În cea de-a şasea zi, deşi dieta de cinci zile e oficial încheiată, instrucțiunile venite la pachet sugerează un

consum mic de alimente. E o zi de tranziție. Îşi începe ziua cu pâine prăjită, iar la amiază mănâncă o supă, fiind din nou surprinsă să constate că „pur şi simplu nu-mi mai este foame”.

Se îmbracă pentru gală, constatând, îmi spune, „că am mai puține depuneri de vârsta a doua în jurul taliei”. Rochia aproape că îi e prea largă, observă în timp ce ea şi soțul sunt pe punctul de-a ieşi din casă.

Ziua 7

În cea de-a şaptea zi, Lila şi cu mine ieşim la o plimbare în parc. A revenit la dieta normală. Tocmai a gătit omletă şi pâine prăjită pentru băieții ei şi ouă pentru ea.

„Nu mă mai simt aşa înfometată cum mă simțeam”, îmi spune. „Oh! Şi nici n-am avut nevoie să pun alarma când am gătit! Nu m-am mai temut că o să uit totul pe aragaz, o să pun apă în vasul câinelui şi apoi o să ies senină pe uşă, lăsând totul să ardă. Sentimentul de împrăştiere a dispărut cumva. Nu de tot. Încă mă simt repede copleşită când se întâmplă prea multe în jurul meu. Dar se simte că al meu creier a avut parte de curățenie.”

„Cu stomacul cum stai?”, o întreb.

„Poate e doar imaginația mea, dar parcă e mai puțin reactiv,” răspunde. „Nu mai am aşa de multe dureri abdominale. Şi mai puține gaze! Ceea ce e foarte bine pentru şedințele mele.” Râde, apoi îşi ia un ton mai sobru. „De regulă, mă gândesc mult la stomac pentru că mă deranjează

atât de mult. Când gătesc pentru ai mei, e aproape firesc să mă întreb Eu pot mânca asta acum? Am realizat că acum nu mă gândesc la cum se simt intestinele, ceea ce cred că e un semn că nu mai sunt aşa deranjate."

Îi povestesc despre descoperirile recente ale oamenilor de ştiinţă japonezi care au cercetat beneficiile postului. Aceştia au descoperit, în cadrul unor studii pe animale, că postul intermitent reduce semnificativ inflamaţia colonului.[18] Dacă punem cap la cap descoperiri recente din diverse discipline ştiinţifice, faptul că Lila are mai puţine probleme cu stomacul e o consecinţă logică. Ştim că pacienţii cu boala Crohn sunt mai predispuşi să sufere modificări sinaptice profunde din creier în timpul crizelor inflamatorii ale colonului, modificări generate de inflamaţia mediată microglial activată în hipocamp.[19] Ceea ce poate să ducă la şi mai multe perturbări cognitive şi de dispoziţie. Ştim şi că microbiomul intestinal comunică permanent cu microglia. Deci se poate spune că dieta care imită postul nu o ajută pe Lila doar să-şi modifice microbiomul într-un sens pozitiv, ci şi, ipotetic, să-şi liniştească inflamaţia colonului şi inflamaţia produsă de microglie în creier.

„Cum a fost la gală?", o întreb. „Au plecat toţi donatorii mulţumiţi?"

„În ultima vreme, nu m-am mai bucurat de evenimentele astea; eram prea agitată de ce ar putea să meargă prost", îmi spune. „Şi eram tot timpul aşa de... obosită." Dar, adaugă imediat, „ieri am simţit din nou vechea mea energie. Mi-am amintit pe loc numele feţelor pe care le-am văzut. Parcă am avut acces deodată la vechi informaţii din dosarele mele mentale." Oftează fericită. „E aşa o eliberare să ai o minte limpede."

„Ai mai avut nevoie de cineva care să-ți sufle numele oamenilor?”, o întreb.

„Nu la fel de mult”, răspunde ea. „I-am spus colegei mele să stea pe aproape, dar nu prea a fost nevoie să intervină.”

Îmi spune că e curioasă ce rezultat va obține la testul de memorie, pe care-l va face mai târziu, după ce ea şi soțul său îşi duc băieții, pe Liam şi Jason, unde trebuie să ajungă.

Pe seară, îmi trimite un mesaj. „Ar trebui să fiu epuizată după ultimele 48 de ore, dar nu sunt. E de la dietă?”

„Ar putea fi!”, îi răspund. „Longo spunea că pacienții au parte de mai multă energie după dietă. Ai făcut testul de memorie?”

„Da! 11 cuvinte!”

„OAU!”, îi răspund.

„Dacă ar exista un medicament care să mă facă să mă simt atât de limpede? De uşoară? De energică? De veselă? Fără efecte adverse, l-aş lua?”, îmi scrie. „Da, L-AŞ LUA!”

Zâmbesc de una singură.

„ÎN PLUS, MI-A DISPĂRUT ŞI MARE PARTE DIN ECZEMĂ”, îmi mai scrie. „La fel şi congestia nazală.” Lila suferă de când o ştiu de congestie nazală şi iritații de piele.

După o jumătate de oră primesc un nou mesaj de la ea: „Jason învață pe de rost un poem de Frost. Eu îl ajut! Mi-am amintit din clasa a 4-a versurile de la «Road Not Taken»!! :)”

Nu pot şti, bineînţeles, cât din ceea ce trăieşte Lila se datorează alimentării sinapselor şi microbiomului cu populaţii de celule sănătoase, cât e din energia furnizată de dietă sau dacă există vreun efect placebo auxiliar. Totuşi, mi se pare sigur să spunem că, în termeni simpli, până la un punct, microgliile Lilei nu mai acţionează la fel asupra sinapselor. Poate că sinapsele ei aprind noi conexiuni neuronale sănătoase, permiţându-i să se simtă din nou ea însăşi.

Capitolul 15

Medicina viitorului

Pe măsură ce teoria microglială universală a bolii a început să fie adoptată în lumea ştiinţifică, o serie de măsuri de intervenţie în calmarea comportamentului supraexcitat al microgliei în creier deja cunoscute au început să fie reevaluate, simultan cu generarea de noi abordări. Stimularea magnetică transcraniană, neurofeedbackul, terapia cu lumină intermitentă de undă gamma, noi protocoale pentru comoţii şi dietele cu post sunt doar câteva dintre metodele prin care oamenii de ştiinţă speră să influenţeze microglia şi interacţiunile acesteia cu neuronii şi sinapsele creierului, pentru a contribui la restaurarea calităţii vieţii pacienţilor.

Multe tratamente noi care se profilează la orizont promit să ofere o abordare extrem de personalizată pentru pacienţi, una care cunoaşte teoria microglială universală a bolii şi

noile informații despre bucla de feedback bidirecțională dintre inflamația din corp şi cea din creier, precum şi rolul neuroinflamației în tulburările psihiatrice rezistente la tratament. Cercetătorii fac progrese rapide în multiple domenii ce ar putea deschide noi posibilități de intervenție personalizată, ghidate de nivelul specific de neuroinflamație şi de alte profiluri genetice.

Unde am putea căuta astfel de speranțe de viitor?

Dincolo de serotonin**ă**

Este sigur că dezvoltarea inhibitorilor de recaptare selectivă a serotoninei (SSRI) reprezintă unul dintre cele mai de impact noi tratamente pentru depresie şi anxietate din ultima generație. Într-adevăr, teoria microglială universală a bolii aruncă o nouă lumină asupra înțelegerii folosirii antidepresivelor – prima linie a tratamentului depresiei şi anxietății azi.

Trei studii publicate în The Lancet şi Lancet Psychiatry în aprilie 2018 ne ajută să înțelegem interacțiunea complexă dintre microglie, depresia severă şi tratamentul cu antidepresive. În cadrul unui studiu, cercetătorii au analizat datele a 522 de testări clinice, descoperind că 21 dintre antidepresivele obişnuite au o eficiență moderat mai mare decât placebo în tratarea tulburărilor depresive severe la adulți.[1] (Datele au fost derutante, ținând cont de faptul că într-o serie anterioară de studii azi celebre se descoperise că

antidepresivele sunt cu foarte puțin mai eficiente decât pastilele de zahăr în tratarea depresiei.)[66] [2]

Un al doilea studiu a descoperit că parte din motivul succesului moderat al antidepresivelor pare să se datoreze, cu adevărat, comportamentului microgliei. În două grupuri de pacienți cu tulburare depresivă severă, ai cărei membri nu au luat niciodată antidepresive, cei care au suferit de depresie netratată timp de zece ani sau mai mult, au demonstrat niveluri mai mari de activitate microglială,

---

[66] Ca o paralelă interesantă, tot mai des, așa-numitul efect placebo este privit ca mai mult decât un simplu fenomen în care oamenii se simt mai bine după ce primesc tratamente false (dă-i unui pacient o pastilă din zahăr și durerea de cap dispare inexplicabil).[3] Ted Kaptchuk, director al Harvard Medical School's Program in Placebo Studies and the Therapeutic Encounter, a arătat că efectul placebo apare ca răspuns biologic la grija arătată de un medic sau vindecător, acesta sporind direct proporțional cu calitatea și cantitatea relației pacient-vindecător. Colega lui Kaptchuk, dr. Kathryn Hall, biolog molecular la Harvard, a descoperit că persoanele cu un anumit subtip genetic sunt mai predispuse să experimenteze un efect de vindecare pronunțat ca răspuns la actele de îngrijire ale practicianului. Gena care o interesează pe Hall este cunoscută ca rs4680 și guvernează producerea enzimei care, într-o serie de procese complexe, afectează nivelul unor substanțe din creier, printre care și dopamina. Folosind scanări IRMf, oamenii de știință au văzut cum regiunile cerebrale asociate cu un răspuns înalt la vindecare se aprind mai mult în timpul întâlnirilor paliative în creierul persoanelor care dețin acest subtip genetic specific, rs4680. Ce vor să spună descoperirile e că efectele psihologice ale placebo și cele fizice ale medicației ar putea influența vindecarea pe același traseu biochimic. Acest traseu, cu probabilitate mai mare de activare la anumiți indivizi în timpul întâlnirilor medicale, produce semnale de vindecare foarte puternice ce se transformă în procese biologice de vindecare în minte și corp.

având şi cu până la 33% mai multe proteine asociate neurodegenerării şi pierderii volumului materiei cenuşii în creier, în comparație cu cei care au dezvoltat simptome de depresie mai de curând.[4] Asta le-a sugerat cercetătorilor că microglia produce cu atât mai multe distrugeri în creier, cu cât depresia rămâne mai multă vreme netratată.

Apoi, un al treilea studiu, care a analizat atât cazuri de pacienți care nu au urmat tratament cu antidepresive, cât şi cazuri de pacienți care au urmat, a descoperit altceva destul de uimitor.[5] Sporirea în timp a activării microgliei şi a neurodegenerării era mai puțin evidentă la pacienții care au luat antidepresive.

Ce aflăm de aici? Nu doar că depresia netratată provoacă mai multe distrugeri în timp neurocircuitelor, ci şi că tratamentul cu antidepresive poate ajuta, până la un punct şi pe căi pe care încă nu le înțelegem în totalitate, la încetinirea distrugerilor microgliale.

Poate că motivul pentru care antidepresivele au adesea nevoie de două până la trei săptămâni pentru „a-şi face treaba" şi a-i ajuta pe unii pacienți e că tot atât îi ia microgliei să se retragă şi să permită creşterea noilor neuroni, producerea neurogenezei şi aprinderea şi conectarea neuronilor în noi conexiuni sinaptice[67].

Cu toate acestea, ştim că nivelul la care reuşesc antidepresivele să reducă depresia este insuficient pentru a

---

[67] Un studiu pe animale a descoperit că, după doar câteva săptămâni de stres cronic imprevizibil, microglia se poate deregla şi pot apărea simptome de depresie.[8] Introducerea antidepresivelor i-a ajutat pe cercetători să blocheze această activare microgliană indusă de stres.

ajuta atât de mulți suferinzi să găsească uşurarea pe care o caută. Mai mult de o treime din cele aproximativ 300 de milioane de persoane care suferă de tulburări depresive majore în toată lumea nu răspund la niciun tip de tratament. Iar la o parte dintre cei care răspund, medicația nu mai funcționează după o vreme.[6]

E posibil ca antidepresivele, care pot ajuta la combaterea neuroinflamației până la un punct, să fie nişte găleți insuficiente cu apă pentru stingerea microgliei intratăcomplet pe modul inflamatoriu.[7] (Iar creşterea dozelor creşte riscul unor efecte secundare periculoase.) E posibil ca acesta să fie un factor explicativ pentru numărul atât de scăzut de pacienți care iau tratament antidepresiv şi se bucură de o remisiune completă şi de lungă durată.

*

La toate acestea trebuie să adăugăm şi faptul că premisa de la care pleacă SSRI, cum că persoanele precum Katie şi Heather suferă de dezechilibre ale unor anumite substanțe neurochimice, nu ia în calcul rolul pe care microglia îl joacă în cadrul sănătății cerebrale. Neurotransmițătorii, inclusiv serotonina, dopamina, acetilcolina, GABA, epinefrina, norepinefrina şi glutamatul, se leagă de receptorii neuronilor, influențând profund transmiterea mesajelor prin sinapse. Atunci când ratele acestor substanțe sunt alterate, în timp, circuitele creierului ajung să nu mai funcționeze optim, putând să apară simptome de depresie, demență, schizofrenie, tremur parkinsonian, anxietate sau tulburare obsesiv-compulsivă.

Însă nici ideea că dezechilibrele neurotransmițătorilor sunt principalul motor în tulburările psihiatrice nu e lipsită de probleme.

În primul rând, deşi e adevărat că unele persoane cu depresie prezintă un nivel scăzut al serotoninei şi altor neurotransmițători, în multe alte cazuri lucrurile nu stau aşa. Există şi persoane care prezintă niveluri anormal de mari ale serotoninei. Neurotransmițătorii poate că sunt disfuncționali, dar dezechilibrele chimice rezultate de aici sunt diferite de la individ la individ. Şi asta pentru că dezechilibrele neurochimice nu sunt prin ele însele cauza bolilor, ci mai curând semnul unei probleme de fundal mai ample.

Teoria microglială universală a bolii ne spune că atunci când microglia şi sistemul imunitar al creierului simt stres dezlănțuit, traumă, infecții, boală, toxine, ori când primesc semnale inflamatorii din direcția dezechilibrului microbian din intestine, acestea se metamorfozează din salvatori ai creierului în călăi ai acestuia, începând eliberarea de citokine toxice. Aceste acțiuni alterează disponibilitatea neurotransmițătorilor şi a factorilor de creştere, care modifică transmisia semnalelor între neuroni. Odată cu reducerea capacității creierului de a sintetiza chimicalele, apar deficite neuronale ce dăunează dispoziției, somnului, energiei, concentrării şi cogniției.[9]

O microglie fericită, pe de altă parte, contribuie la hrănirea şi susținerea neuronilor şi sinapselor, ajutând prin asta la împrospătarea neurotransmițătorilor şi la menținerea lor la niveluri sănătoase.

Tulburările minții sunt în primul şi în primul rând tulburări de natură imunitară ce reflectă alterări ale sănătății imunitare de bază a creierului.

Cu siguranță că acesta este motivul pentru care teoria serotoninică a tulburării mentale nu s-a ridicat la înălțimea speranțelor investite inițial în ea: dezechilibrele chimice nu sunt rădăcina problemei, ci un simptom al acesteia.

Putem privi lucrurile în următorul fel: microgliile sunt grădinarii permanenți ai sănătății creierului. Dețin abilitatea de-a porni şi opri multe dintre funcțiile genelor, în funcție de semnalele pe care microgliile le primesc din mediu.

La rândul lor, genele determină nivelul diferitelor neurochimicale din creier. Microgliile controlează genele cam aşa cum controlează un grădinar diferite jgheaburi şi furtunuri. Grădinarul poate creşte fluxul de apă sau poate pune cepul pentru a-l diminua aproape complet. Eficiența cu care călătoresc substanțele chimice în creier determină înflorirea sau uscarea sinapselor. Doar că există foarte multe jgheaburi, iar noi nu ştim cum să intervenim atât de precis încât să le pornim exact atât cât trebuie pe toate într-un caz particular.

Dacă, în loc de asta, menținem microgliile într-o stare de homeostază sănătoasă, sau dacă le repornim pentru a le împinge într-o stare sănătoasă, atunci putem contribui la reglarea jgheaburilor la capacitatea potrivită pentru a menține echilibru neurochimic şi a hrăni sinapse sănătoase.

Din acest motiv, mulți oameni de ştiință propun astăzi ca tulburările de dispoziție şi cogniție să nu mai fie percepute ca tulburări ale neurotransmițătorilor, ci ca o boală a

microgliilor şi sistemului imunitar – sau ceea ce biologii specializați în glie numesc acum microgliopatie.

Deloc surprinzător, cercetătorii se întrec în a dezvolta o nouă generație de antidepresive, ceva ce am putea numi antidepresive 2.0, cu ajutorul cărora speră să întrerupă activitatea microglială.

Multe dintre aceste noi medicamente de ultimă generație sunt cu precădere concepute fie să inhibe microglia hiperactivă, fie să o stimuleze pe cea reprimată. De exemplu, ştim că în anumite tulburări neuropsihiatrice, microglia devine rotundă, supradimensionată şi activată, începând să secrete compuşi ce vor orchestra un răspuns inflamatoriu disproporționat. Dar în alte cazuri, un număr prea mare de microglii mor, iar celulele care rămân se fac mici şi bolnăvicioase.[10]

Expusă factorilor de stres din mediu, microglia face foarte multe lucruri, în diferite momente, ceea ce înseamnă că produsele farmaceutice care vizează microgliopatia cu siguranță nu vor fi aceleaşi pentru toți, ci vor trebui administrate de o manieră personalizată şi precisă din punct de vedere medical, prin strategii terapeutice gândite de la individ la individ[68].

Pe măsură ce explorările acestei noi clase de produse farmaceutice avansează, va trebui să înaintăm cu maximum de precauție. Pe tot parcursul istoriei medicinei,

---

[68] În studiile pe animale, toate semnele depresiei dispar după ce sunt reintroduse în creier microglii sănătoase.[13] Desigur, rezultatele nu se aplică la oameni, dar subliniază cât de mult contează ca microgliile din creier să fie sănătoase.

medicamentele de ultimă generație au apărut întotdeauna cu un preț: efecte secundare foarte serioase la unii pacienți. Şi de prea multe ori informațiile despre aceste efecte secundare periculoase au ieşit la suprafață abia la decenii după intrarea medicamentului pe piață. Testările clinice vor trebui repetate şi reproduse pentru o perioadă lungă de timp şi pe populații mari, înainte ca medicamentele pentru microglii să poată fi considerate sigure şi introduse în practica clinică.

Terapiile care vizează genele

De vreme ce microgliile dețin abilitatea de a porni şi opri funcții ale genelor, acțiunile lor pot afecta dramatic probabilitatea oricărui individ de a dezvolta tulburări psihiatrice şi neurodegenerative.[11] E logic ca oamenii de ştiință să-şi dorească să poată ținti anumite gene cu expresie abundentă în microglii. Multe dintre traseele moleculare ce duc la depresie, de exemplu, inclusiv răspunsul imunitar al creierului la substanțe secretate de microbiomul intestinal, sunt legate de modificări ale genelor exprimate în microglii, ce fie pornesc, fie închid efecte neuroprotective sau dăunătoare.[12]

În Alzheimer, persoanele cu mutație a genei TREM2, care previne microglia să încercuiască şi să curețe plăcile amiloide, sunt, aşa cum am văzut, de trei ori mai predispuse să contracteze boala față de restul populației. Dar ce-ar fi dacă am descoperi o cale de a opri în siguranță activarea de către microglii a acestor gene asociate cu boala?[14]

Să ne imaginăm un adolescent care are ceea ce se numeşte varianta de genă C48 pe cromozomul 6, gena cea mai asociată cu dezvoltarea schizofreniei şi psihozei. Gena predispune creierul să marcheze prea multe sinapse spre a fi consumate, rezultatul fiind distrugerea prea multor sinapse şi pierderea unei cantități de materie cenuşie prea mari.[15]

Să presupunem că mama acestui adolescent suferă de tulburare bipolară, iar tatăl este abuziv din punct de vedere emoțional; cu alte cuvinte, că mediul familial este punctat de stres cronic imprevizibil. Predispoziția genetică la schizofrenie (de vreme ce poartă varianta genei C48), combinată cu stresul toxic din viața sa vor spori enorm probabilitatea ca microgliile să activeze orice genă specifică schizofreniei a moştenit, inclusiv C48, precum şi toate comutatoarele epigenetice specifice stresului. Ambele modificări ale microgliei pot pune în funcțiune toaletarea excesivă a sinapselor, făcând loc dezvoltării schizofreniei şi altor psihoze.

Investigarea posibilității de a identifica o metodă precisă de activare sau suprimare a genelor specific microgliale asociate cu boala şi de modulare a epigenomului într-un astfel de caz de pacient – similar cu ceea ce se reuşeşte acum prin imunoterapiile ce vizează genele pentru a trata cancerul în corp – reprezintă astăzi un teritoriu foarte ofertant pentru cercetători.

Din nou, mai avem un drum lung de parcurs. Cercetătorii abia încep aceste explorări şi vom avea parte de multe încercări şi erori, cu atât mai mult cu cât încă nu ştim când e indicat să accentuăm forma şi funcțiile microgliei şi când să le diminuăm.

Imunoterapii cerebrale

Unele laboratoare lucrează la dezvoltarea unor medicamente pentru tulburările neuropsihiatrice care să abată focusarea de la acțiunile specifice ale microgliei în creier, pentru a ținti direct sistemul imunitar al corpului şi implicit neuroinflamația subiacentă ce precedă şi acompaniază modificările neurotransmițătorilor şi sănătatea creierului.[16] Speranța este să se poată utiliza fără riscuri antiinflamatoarele pentru a accesa sistemul imunitar al creierului cam în acelaşi fel în care tratăm inflamația fizică din corp.

Ultimii cinci ani de cercetare în domeniul imunității cerebrale ne spun că funcțiile sistemelor imunitare ale corpului şi creierului funcționează în tandem. Aşa cum am văzut deja, pacienții cu tulburări psihiatrice prezintă adesea atât niveluri ridicate ale biomarkerilor inflamatorii din corp, cât şi niveluri ridicate de activitate microglială anormală în creier. Iar atâta timp cât există declanşatori inflamatorii permanenți – fie traumă emoțională, fie infecție – nivelul citokinelor inflamatorii din creier va continua să provoace microgliile la comportament excesiv, ducând la crearea unui dezechilibru al neurotransmițătorilor şi la neuroinflamație galopantă.[17]

Cercetătorii au arătat că pacienții cu niveluri crescute ale biomarkerilor inflamatorii – inclusiv al factorului de necroză tumorală IL-6 şi al proteinei C reactive – sunt mai predispuşi la lipsa de răspuns în tratamentul cu antidepresive.[18] Aceşti pacienți suferă adesea de simptomele şi tulburările cele mai complexe: depresie rezistentă la tratament, tulburare bipolară şi psihoză. Cercetătorii cred

tot mai mult că motivul pentru care aceşti pacienți sunt rezistenți la tratament şi au simptome atât de debilitante este nivelul ridicat de neuroinflamație.

E, aşadar, absolut logic ca folosirea unei combinații de antiinflamatoare şi antidepresive la pacienții cu tulburări psihiatrice să ducă într-o bună zi la o creştere a proporției indivizilor care răspund la tratament antidepresiv şi de stabilizare a dispoziției, ori chiar la o diminuare a numărului celor care au nevoie de astfel de tratamente.[19]

Un studiu publicat în 2017 în Proceedings of the National Academy of Sciences arăta că atunci când pacienți cu artrită reumatoidă primeau medicamentul antiinflamator Remicade (infliximab), aceştia răspundeau prin modificări pozitive chiar înainte ca evaluările clinice să indice o diminuare a activității bolii biologice. Clinicienii numesc asta „zborul" Remicade. Antiinflamatorul, care acționează prin blocarea citokinei cunoscute ca FNT, a contribuit şi la îmbunătățirea dispoziției mentale.[20] Deşi medicația anti-FNT nu a funcționat în tratarea depresiei severe la toți pacienții, a contribuit totuşi la uşurarea depresiei în cazul pacienților care au prezentat niveluri ridicate de biomarkeri ai inflamației fizice.[21]

Dr. Andrew Miller, director al Programului de Imunologie Comportamentală din cadrul Departamentului de Psihiatrie şi Ştiințe Comportamentale al Universității Emory, care, împreună cu dr. Charles Raison a făcut cercetări asupra legăturii evolutive dintre depresie, sistemul imunitar şi patogeni (despre care am discutat în Capitolul 7), a descoperit că pacienții cu niveluri ridicate de biomarkeri inflamatorii care sunt rezistenți la tratament cu

antidepresive sunt cei care beneficiază cel mai mult de pe urma infuziilor cu medicamentul anti-FNT infliximab[69].[22]

Un alt medicament folosit împotriva artritei reumatoide, tocilizumab, a demonstrat efecte benefice asupra cogniției, într-un mic studiu pe pacienți cu shizofrenie.[23] În Marea Britanie se desfăşoară studii care caută să afle dacă infuzia lunară de medicamente modulatorii folosite împotriva sclerozei multiple ar putea preveni şi atacurile microgliei asupra conexiunilor cerebrale, pentru o îmbunătățire a vieții pacienților cu schizofrenie.[24]

Oricum, ne aflăm încă la ani distanță de disponibilitatea acestor medicamente de precizie în cabinetele psihiatrilor, precum şi de cunoaşterea a ceea ce reprezintă ideal versus ce reprezintă nivel de boală al biomarkerilor inflamatorii în cadrul tulburărilor de natură cerebrală, sau cum să determinăm cu acuratețe ce rol joacă inflamația fizică într-o boală psihiatrică. Mai este încă nevoie de multe teste clinice înainte de a înțelege mai clar cum să testăm sângele

---

[69] Miller lucrează la conceperea unor modele de testare clinică mai inteligentă, în care pacienţii ce prezintă niveluri ridicate de biomarkeri inflamatori, inclusiv CRP, sunt selectaţi pentru incluziune, din moment ce pacienţii cu depresie sau anxietate care deţin niveluri ridicate de biomarkeri inflamatori ar putea fi mai predispuşi să răspundă tratamentului cu antiinflamatoare. Miller lucrează şi la stabilirea cu mai multă precizie a tipurilor de pacienţi psihiatrici care vor beneficia cel mai mult de antidepresive pe bază de dopamină şi a celor care vor beneficia de antidepresive pe bază de serotonină, în funcţie de nivelul CRP din sânge.[25] Potrivit lui Miller, „inflamaţia are asupra dopaminei un efect ce duce la apariţia unor simptome asociate inflamaţiei, inclusiv anhedonia. Pentru aceşti pacienţi, medicamentele care vizează dopamina ar putea fi o soluţie de terapie antidepresivă mai bună”.

pacienților în cadru clinic, pentru a determina nivelul citokinelor inflamatorii în conjuncție cu severitatea simptomelor depresive şi, potențial, a prescrie tratament antiinflamatoriu adecvat.[26]

Imunoterapiile par, de asemenea, să prezinte oarece promisiuni în privința Alzheimerului. S-a descoperit recent că medicamentul de imunoterapie numit Aducanumab a ajutat la comutarea microgliilor de pe modul distructiv pe modul „auxiliar fericit", în care acestea au început să devoreze toxinele creierului, inclusiv plăcile de depuneri amiloide asociate cu boala Alzheimer: 165 de pacienți care au primit lunar infuzii cu Aducanumab timp de un an au înregistrat reduceri ale plăcilor amiloide, în comparație cu un grup de pacienți care au primit tratament placebo.[27] Imunoterapia pare să încetinească evoluția bolii la aceşti pacienți.

Dar medicamentul a fost departe de perfecțiune: un număr de pacienți s-au retras din studiu din pricina unor efecte secundare destul de serioase. La unii dintre ei, medicamentul a provocat acumulare de lichid la creier, iar la alții chiar sângerare cerebrală.

Din nou, trebuie să fim extrem de precauți cu noile medicamente. Blocarea inflamației poate fi complicată. Există inflamație dăunătoare, dar există şi inflamație bună, necesară. Avem nevoie de răspuns inflamatoriu pentru a ne păzi de noi amenințări, invadatori şi răni.

Alte cercetări examinează efectul adăugării antibioticelor în tratamentul antidepresiv – în conjuncție cu teoria care spune că atunci când sistemul imunitar e hiperactiv în corp sau creier, e posibil să existe infecții ascunse, de vreme ce

inflamația este răspunsul natural al sistemului nostru imunitar la acestea, iar una dintre sarcinile microgliei şi ale celulelor imunitare care trimit microgliei semnale de activare este să le îndepărteze cât mai viguros. Testări de dimensiuni reduse ale utilizării unor antibiotice precum minociclina, ceftriaxon şi altele, sunt deja în curs.

Tot mai mult, noua noastră înțelegere a creierului ca organ imunitar ne oferă informații suplimentare şi despre aşa-zisele tulburări-privighetoare – boli evazive, ce arareori au parte de câtă atenție ar merita din partea cercetătorilor deoarece, la fel ca privighetorile, care cântă noaptea, suferințele pacienților sunt foarte rar văzute sau auzite. Includem aici tulburări precum encefalomielita mialgică / sindromul de oboseală cronică (EM/SOC), sindromul de activare a celulelor mastocite (SACM), fibromialgia şi altele la fel[70]. Ştim, de pildă, că în fibromialgie, microglia hiperactivă elimină mult prea multe citokine FNT, agravând simptomele.[28] Acelaşi lucru este valabil în durerile cronice în general. Un numitor comun al acestor tulburări pare să fie neuroinflamația şi microglii hipersensibile, ceea ce ne face să credem că procesul căutării unei noi generații de produse farmaceutice, proces care nu mai abordează corpul şi mintea ca porți separate de tratament, ci încearcă în schimb să vizeze neuroinflamația şi inflamația fizică deopotrivă, ar putea reprezenta o speranță şi o promisiune pentru pacienți.[29]

Oricum ar fi, un lucru e clar: odată ce am învățat cum să-i ajutăm mai bine pe pacienți, trebuie să intervenim de timpuriu. Ştim că, odată activată şi în absența intervenției,

---

[70] Acest termen a fost creat de regizoarea şi activista în probleme de sănătate ME/CFS, Jennifer Brea, autoarea filmului Unrest.

microglia poate proiecta o umbră foarte lungă în viața unui pacient. Mulți dintre pacienții cu scleroză multiplă, de exemplu, dezvoltă ulterior demență sau Alzheimer.[30] Pacienții cu fibromialgie au de două ori mai multe șanse să facă demență.[31] Tinerii care se confruntă cu niveluri ridicare de anxietate și depresie și care experimentează oarece dificultăți cognitive și de învățare, sunt cu până la 135% mai predispuși să dezvolte Alzheimer pe măsură ce îmbătrânesc.[32] Șocant, nu-i așa?

Suntem încă departe de a înțelege cum e cel mai bine să modulăm nenumăratele comportamente ale microgliilor – unde și când să le domolim din acțiunea vătămătoare asupra creierului, când să le repornim funcțiile de reparare, ce va funcționa și pentru cine, de ce și când –, dar se fac multe eforturi pentru elucidarea acestor întrebări.

Ar putea cel mai mare nerv din corp să reseteze cea mai mică celulă cerebrală?

Oamenii de știință lucrează, de asemenea, la restartarea sistemului imunitar și a microgliilor prin accesarea celui mai mare nerv din corp, nervul vag. Nervul vag, care este compus de fapt dintr-un număr de nervi diferiți, este numit adesea „nervul hoinar”, deoarece pleacă din trunchiul cerebral (chiar din spatele arterei de pe stânga gâtului, unde verificăm cu două degete pulsul) și străbate întreg torsul,

trimițându-şi ramificațiile la inimă, plămâni, ficat, sistemul digestiv şi splină (un organ imunitar major)[71].

Nervul vag reglează sistemul nervos autonom. Sistemul nervos autonom supraveghează atât sistemul nervos simpatic, responsabil de răspunsul de tip luptă-sau-fugi la stres – creşterea ritmului cardiac, fluturii din stomac, sângele care dă năvală în brațe şi picioare, aşa încât să poți lupta ori fugi – cât şi sistemul nervos parasimpatic, care reglează capacitatea de a te odihni, relaxa şi digera, chiar şi după un eveniment stresant sau o amenințare percepută ca atare.

Pentru că nervul vag şi ramificațiile sale trimit semnale nervoase şi imunitare de la creier către toate organele majore, sănătatea şi vitalitatea acestuia – ceea ce se numeşte „tonus vagal" – contribuie la determinarea calității răspunsului la factori de stres inflamatorii, inclusiv de natură emoțională, infecții, virusuri, accidente – precum şi la calitatea răspunsului microgliilor.

Sănătatea tonusului vagal se măsoară (de către medic) prin calcularea diferenței dintre pulsul cardiac şi respirație. Când inspiri, pulsul accelerează un pic. Când expiri, încetineşte. Cu cât e mai mare diferența dintre pulsul la inspirație şi pulsul la expirație, cu atât mai mare este tonusul tău vagal.

La pacienți cu boli precum lupus, artrită reumatoidă, tulburări autoimune tiroidiene, fibromialgie şi oboseală cronică, nervul vag prezintă adesea atrofiere foarte serioasă

---

[71] Anatomistul grec Galen, medic proeminent în Imperiul Roman al secolului al II-lea, a fost cel care a desenat pentru întâia oară traseul nervului vag, de la creier, la inimă şi alte organe.

– tonusul vagal e scăzut. Tonusul vagal scăzut este, de asemenea, asociat cu depresie, tulburări de dispoziție, probleme ale inimii, infarctul, deficiența cognitivă și un spectru de alte probleme de sănătate fizică și emoțională.

Tonusul vagal mai ridicat, pe de altă parte, este asociat cu dispoziție mai bună, reziliență la stres, mai puțină anxietate, tensiune arterială scăzută, regularizare a zahărului în sânge, risc scăzut de infarct, boli autoimune și dureri de cap. Mulți dintre factorii pe care îi asociem cu o stare bună de sănătate.

Însă abia acum douăzeci de ani au început cercetătorii să suspecteze că nervul vag joacă vreun rol în funcționarea sistemului imunitar uman. Primele indicii au apărut la jumătatea anilor 1990, când specialiștii în neuroștiințe de la Universitatea Boulder, Colorado, au observat că atunci când le-au injectat animalelor citokine despre care se știa că provoacă febră, secționându-le totodată nervul vag, animalele nu au mai făcut febră.[33]

La momentul respectiv, doctrina medicală spunea că celulele imunitare nu interacționează cu sistemul nervos, în care includem și nervul vag. Era un mister științific. Ce să aibă de-a face nervul vag cu febra, care ține de domeniul sistemului imunitar?

În 2000, dr. Kevin Tracey, neurolog la Institutul de Cercetări Medicale Feinstein, a încercat să aplice stimulare electrică nervului vag la animale, pentru a vedea dacă asta ar modifica și felul în care nervul vag trimite și primește semnale inflamatorii la și de la creier. A stimulat nervul vag expus al șoarecilor cu impulsuri electrice de o secundă, după care a injectat animalele cu o toxină bacteriană cunoscută ca având rol de stimulare a nivelului citokinei

FNT. Normal, injecțiile cu FNT au declanşat inflamație generalizată şi febră. Dar după stimularea nervului vag, şoarecii au înregistrat puțină inflamație – producția FNT a fost diminuată cu trei sferturi – ceea ce arată că stimularea nervului vag previne trecerea semnalelor care declanşează inflamație.[34]

Impresia a fost că nervul vag funcționează ca un call-center major sau o bancă de telefoane. Efectiv poate suna creierul ca să-i spună: „Hei, avem o adevărată răzmeriță a inflamației aici, aprindeți una şi la etaj" sau „Totul e bine, nu e nevoie să te agiți, relaxează-te şi vezi-ți de ale tale".

Această relație între creier, sistemul nervos central, nervul vag şi sistemul imunitar fizic este acum numită reflex inflamator. Corpul şi creierul simt infecție, vătămare de țesut ori inflamație şi trimit această informație prin sistemul nervos central, care din reflex va trimite o pleiadă de semnale prin nervul vag către organe, comunicând celulelor imunitare să aprindă mici focuri peste tot. Nervul vag nu doar comunică cu sistemul imunitar – este parte din sistemul imunitar.

Echipa lui Tracey a descoperit recent, într-un foarte restrâns studiu pe pacienți cu artrită reumatoidă rezistentă la tratament, că stimularea electrică de joasă tensiune a nervului vag prin dispozitive cu implanturi – aprinderi de câte şaizeci de secunde, de până la patru ori pe zi, timp de optzeci şi patru de zile – a diminuat producția de FNT şi ameliorat durerile artritei.[35] O pacientă, care înainte de studiu abia putea să țină creionul în mână, a fost capabilă după acest tratament să meargă treizeci de kilometri cu bicicleta.

Aparatul de stimulare a nervului vag conține două părți: un mic dispozitiv implantat chirurgical sub piele alături de nervul vag, pe partea stângă a gâtului; şi un generator de puls, care conține o baterie şi un microprocesor. (Seamănă cu pachetul bateriei care vine împreună cu stimulatorul cardiac.) Ambele sunt conectate printr-un fir subțire din aliaj de platină, similar cu felul în care cutia bateriei stimulatorului cardiac stă aproape de inimă, cu fire care intră în inimă pentru a stimula şi corecta ritmul electric al inimii. (Există, totuşi, o diferență majoră: stimulatorul cardiac stimulează muşchi, nu nervi.)

Bineînțeles că tratamentul generalizat cu dispozitive-implant de stimulare a nervului vag pentru cele mai multe boli în care nivelul ridicat al inflamației joacă un rol face încă parte din medicina viitorului îndepărtat – şi fiind vorba despre un implant, ridică multe îngrijorări legate de siguranța procedurii. Dispozitivele de stimulare a nervului vag sunt folosite de mult în cazurile de epilepsie rezistentă la tratament, dar cu un istoric deloc curat: există sute de decese asociate cu ele.[36] Iar mare parte dintre cercetările asupra stimulării nervului vag au fost făcute pe rozătoare – care, aşa cum am aflat de atâtea ori în ştiință, nu sunt întotdeauna un model bun când vine vorba de aplicarea rezultatelor la modelul uman.[37] Testări pe oameni sunt puține şi pe grupuri mici de pacienți care nu au răspuns niciunei abordări anterioare – cu alte cuvinte, pacienți cărora nu le-a mai rămas nimic de încercat. Potrivit cercetătorilor de la Georgia Institute of Technology, în unele cazuri, stimularea nervului vag ar putea să facă opusul a ceea ce ar trebui să facă, escaladând inflamația – cu potențial dăunător în cazurile unor pacienți. Aceştia experimentează cu aplicarea stimulării de joasă intensitate a nervului vag simultan cu injectarea unui inhibitor nervos,

pentru a afla dacă ar fi posibil să moduleze potențialele efecte negative ale stimulării nervului.[38]

Totuşi, de vreme ce celulele imunitare microgliale sunt afectate de mesaje electrice recepționate de creier, e plauzibil să-ți propui să accesezi cel mai mare nerv din corp, pentru a vedea dacă asta are un impact semnificativ asupra buclei de feedback microglie-corp ce alimentează inflamația în bolile corpului şi creierului. O multitudine de studii examinează acum, pe modele animale şi în câteva testări clinice restrânse pe oameni, ipoteza potrivit căreia stimularea nervului vag ar putea contribui la ameliorarea simptomelor şi inflamației în colită, boala Crohn, septicemie, diabet, durere cronică, durere pelviană, fibromialgie, dureri de cap, epilepsie, stop cardiac, pierderi de memorie şi depresie.[39]

Cercetătorii danezi analizează de asemenea felul în care modificările nesănătoase din microbiom semnalizează creierului prin nervul vag, ceea ce, cred ei, ar putea fi un factor precursor al bolii Parkinson.[40] Dr. Michael VanElzakker, cercetător la Harvard, investighează posibilitatea ca, de fiecare dată când sistemul imunitar simte infecție periferică, nervul vag să detecteze semnale inflamatorii şi, acționând ca un intermediar imunitar al creierului, să trimită microgliei semnale de inițiere a simptomelor oboselii, depresiei şi comportamentului de boală – simptome care se suprapun peste sindromul oboselii cronice. De exemplu, atunci când nervul vag detectează prezența unor populații microbiene nesănătoase în intestine, îi pasează informația microgliei, care va declanşa neuroinflamația.[41] VanElzakker investighează, de asemenea, posibilitatea ca patogenii infecțioşi de rang scăzut şi virusurile, inclusiv cele care provoacă Epstein-Barr şi boala

Lyme, să se ascundă în încâlcitura de nervi cranieni bidirecționali care compun nervul vag, provocând continuu microglia şi sistemul imunitar periferic să se agite şi să producă simptome de disconfort. El crede că atunci când nervul vag în sine este infectat de vreun virus sau bacterie, celulele imunitare ale corpului vor fi provocate să declanşeze un răspuns în oglindă în creier, activând microglia să bombardeze creierul cu citokine inflamatorii, în ceea ce VanElzakker numeşte „un semnal exagerat şi incontrolabil de comportament de boală”.[42]

E ca şi cum, odată ce se înfiripă acest dialog facilitat de nervul vag, corpul şi creierul s-ar aşeza la linia de start cu motoarele inflamației turate, aşteptând să cadă steguleţul roşu. Întrebarea este dacă stimularea nervului vag poate încetini în siguranță motoarele.

Halucinogenele

Da, ați citit bine. Ketamina halucinogenă este folosită de multă vreme ca anestezic în spitale, centre de arşi şi cabinete veterinare. În doze foarte mici, ketamina pare să aibă tot mai mult potențialul de a produce un efect antidepresiv puternic, datorită felului în care inhibă abilitatea microgliei de a elibera citokine toxice, inflamatorii în creier, favorizând aşadar neurogeneza şi creşterea sinapselor.[43] Deşi aceste descoperiri microgliene au fost realizate în studii pe animale, eficiența tratamentului cu doze uşoare de ketamină, livrate intravenos, este confirmată de teste clinice recente pe oameni.[44]

Ketamina pare să confere efecte antiinflamatorii şi antidepresive prin modificarea comportamentului microgliei în direcția unor schimbări ale nivelului neurotransmițătorului glutamat care, la rândul său, va contribui la restaurarea şi activarea sinapselor şi circuitelor.

Dr. Susannah Tye, fost director al Laboratorului de neuroştiințe translaționale la Clinica Mayo, astăzi lider de grup al Laboratorului de Neuromodulație Funcțională şi Terapeutici Inovative de la Queensland Brain Institute din Australia, a co-fondat recent un grup de lucru între spitalele din Statele Unite, cu scopul de a se concentra asupra îmbunătățirii tratamentelor depresiei.[45] Acest consorțiu, cunoscut drept Treatment Resistant Depression Task Group – membru al Rețelei Naționale a Centrelor pentru Depresie – a lansat recent o testare a biomarkerilor în mai multe centre, cunoscută ca studiul Bio-K, pentru a observa eficacitatea ketaminei în depresia rezistentă la tratament şi în tulburarea bipolară. Spitalele din acest consorțiu, printre care se numără Clinica Mayo, Universitatea din Michigan şi Johns Hopkins, investighează posibilitatea ca tratamentul cu ketamină să le fie benefic pacienților cu nivel ridicat de biomarkeri inflamatorii în sânge.[46] Biomarkerii pentru inflamație sunt testați înainte ca pacientul să primească trei infuzii cu doze mici de ketamină intravenos. După fiecare tratament, pacienții sunt evaluați pentru modificări ale simptomelor depresive, motivației şi energiei, împreună cu modificări ale biomarkerilor din sânge. Determinarea eficienței unui posibil tratament cu ketamină în baza citirii biomarkerilor pacienților, spune Tye, este o muncă „ce ne conduce către noua medicină, individualizată, a tulburărilor psihiatrice". Pe măsură ce se adună cercetările şi dovezile, devine tot mai clar, crede ea, „că pacienții cu niveluri ridicate de inflamație vor fi direcționați spre tratamente ce

pot viza în mod direct această patofiziologie – tratamente cum ar fi cel cu ketamină şi alți agenți antiinflamatorii emergenți". Până acum, studiile sunt de mici dimensiuni, însă promițătoare.

După cum afirmă Tye, se speră că „munca pe care cercetătorii o fac pentru înțelegerea rolului microgliei şi inflamației în tratarea tulburărilor psihiatrice se va traduce şi în domeniul psihiatriei şi practicii clinice". În momentul ăsta, adaugă ea, „medicul sau psihiatrul obişnuiți s-ar putea să nu fie conştienți de faptul că inflamația generală poate afecta rezultatul tratamentului. Un psihiatru ar putea să pună în trei cazuri diferite diagnosticul de tulburare depresivă severă, la pacienți care ar putea avea profiluri fizice foarte diferite. Dacă țintim tratamentul la fel în toate cele trei cazuri, nu vom viza patologia corectă". Ea este de părere că „ne orientăm prea mult după eticheta tulburării şi prea puțin după biologia pacientului".

„Felul în care înțelegem microglia şi neuroinflamația în funcțiile cerebrale de bază şi în tulburările psihiatrice se îmbunătățeşte an după an – e o nouă frontieră a medicinei", adaugă Tye. „Dispunem acum de cunoaşterea de bază pentru a începe să modificăm felul în care ne tratăm pacienții. Suntem mai aproape ca oricând. Dar asta înseamnă că psihiatria trebuie să îmbrățişeze rapid cunoaşterea tot mai amplă a domeniului neuroştiințelor şi rolul pe care această mică celulă cerebrală îl joacă în funcționarea sănătoasă a creierului şi în tulburările de natură psihiatrică."

Unii medici nici nu mai aşteaptă definitivarea rezultatelor testelor clinice şi prescriu deja mici doze intravenoase de ketamină în scopuri terapeutice, declarând rate de succes de până la 75% la pacienții la care antidepresivele,

stabilizatorii de dispoziție, stimularea magnetică transcraniană, terapiile cognitiv-comportamentale şi alte tipuri de tratament au eşuat.[47]

Fostul director al National Institute of Mental Health, Thomas Insel, a mers atât de departe încât să afirme că „date recente sugerează că, aplicată intravenos ketamina ar putea fi cea mai importantă descoperire în tratamentul cu antidepresive din ultimele decenii".[48] În cazurile în care funcționează, ketamina nu are nevoie de săptămâni pentru a oferi o eliberare pacienților, aceştia raportând o modificare pozitivă în percepția lor asupra lumii la minute sau ore după administrare.

Însă există şi dezavantaje majore. Ketamina (în doze mult mai mari) este cunoscută şi sub denumirile de drog recreațional, Special K, şi chiar de drog al violului, întrucât poate lăsa rapid o persoană în stare de imobilitate. Este, aşadar, o substanță foarte controlată, care poate fi administrată în siguranță doar în cabinetul medical. Şi, cu toate că dozele foarte mici din infuziile aplicate pacienților cu depresie severă nu au dus la adicție sau declin cognitiv, probleme raportate la persoanele care fac abuz de doze mari de ketamină în context recreațional, la unii pacienți chiar şi tratamentul cu doze mici a facilitat disocieri, experiențe de visare lucidă şi halucinații[72]. Nu e surprinzător, ştiind că aproximativ jumătate dintre pacienții care primesc doze mari de ketamină ca anestezic în mediul spitalicesc experimentează aceste tipuri de „fenomene de emergență" –

[72] Pacienții cu depresie sau depresie bipolară cu istoric de psihoză pot experimenta senzații de disociere mai acute în cele patruzeci de minute cât durează aplicarea unei infuzii. Totuşi, studii restrânse recente au arătat că simptomele se îmbunătățesc după tratament.

simptome ce apar pe măsură ce pacientul iese din anestezie şi revine la conştientizare – ce le pot imita pe cele ale psihozei[73].

Tratamentul cu ketamină este şi prohibitiv de scump. În prezent, presupune trei injecții pe săptămână sub supravegherea medicului în cabinet, a câte 500 de dolari fiecare, adesea chiar mai mult. Costurile se pot diminua pe parcursul tratamentului, întrucât unii pacienți au declarat că, în timp, efectele dozelor țin mai mult, ajungând să poată aştepta săptămâni sau chiar luni între infuzii.[50]

În plus, se găsesc greu doctori care să administreze ketamină. Parțial, asta se întâmplă deoarece medicii care sunt cei mai familiarizați cu administrarea ketaminei sunt anesteziştii, care nu prea au cum să trateze pacienți psihiatrici. Pe de altă parte, psihiatrii, bine şcoliți în prescrierea de produse farmaceutice pentru combaterea posibilelor dezechilibrele ale neurotransmițătorilor despre care ei cred că se produc în orice creier, au puține şanse să le poată aplica pacienților lor tratamente intravenoase prea curând.

În timpul ăsta, mulți pacienți care au apelat la tratamente neoficiale pentru depresie cu infuzii cu doze scăzute de ketamină au raportat recuperare chiar şi din cazuri intratabile de depresie, tulburare bipolară, anxietate, PTSD

---

[73] Interesant, pacienții care experimentează „fenomene de emergență” după ce le este administrată ketamină ca anestezic în mediul spitalicesc, ar putea să aibă mai multe şanse de-a deține în receptorii neurotransmițătorului glutamat genotipuri asociate şi cu ADHD, epilepsie şi schizofrenie (ceea ce nu vrea să spună că persoanele respective şi suferă de aceste tulburări).[49]

şi tulburare obsesiv-compulsivă. Mulți au declarat nu doar că medicamentul le uşurează rapid angoasa mentală, ci şi că-i ajută să se simtă mai conectați cu ceilalți şi cu lumea din jurul lor. (Poate doar un efect psihedelic de tipul „suntem una cu universul”.)[74]

O altă substanță halucinogenă, psilocibina, cunoscută şi ca ciuperca magică, este studiată în testări clinice, cu rezultate ce par să amelioreze simptomele depresiei şi anxietății la pacienții cu cancer în stadiu terminal.[52] Nu ştim încă cum sau de ce funcționează, dar psilocibina pare să întrerupă ruminația negativă îndreptată spre sine, o marcă distinctivă a depresiei şi anxietății, ajutându-i pe pacienți să experimenteze un sentiment mai mistic al lumii, într-o manieră care eliberează din presiunea mentală implicată în tratamentul cancerelor.

Alte investigații vizează o fiertură pe care nativii sud-americani o folosesc de secole, ayahuasca, făcută dintr-o plantă despre care se ştie că promovează neurogeneză la nivelul creierului, ceea ce sugerează totodată că microgliile toxice bat în retragere. Se fac studii care să determine dacă

---

[74] FDA a aprobat în 2019 folosirea unui spray nazal făcut dintr-un derivat de ketamină, esketamină, la pacienți cu depresie rezistentă la tratament.[51] Dar există îngrijorări: doar prima lună de tratament ar putea fi mai scumpă decât tratamentele intravenoase. La fel ca infuziile intravenoase, spray-ul nazal poate cauza senzații de extracorporalitate şi halucinații, prezentând şi potențial de abuz. Din aceste motive, şi acesta trebuie administrat în cabinetul medical, iar pacienții trebuie ținuți sub observație şapte ore după administrare. Şi, cum medicamentul este nou, încă nu cunoaştem care-i sunt eficacitatea pe termen lung şi potențialele riscuri.

ayahuasca poate aduce vreun beneficiu pacienților cu depresie.[53]

Un efect însemnat al combinării

Aşa cum boala oricărui individ este multifactorială, şi recuperarea este. Ca în cele mai multe poveşti de succes despre vindecare, recuperarea se va produce când indivizii vor aplica abordarea combinativă, utilizând un amestec de metode noi şi în curs de confirmare de dobândire a unei sănătăți neuroimunitare mai bune. Pacientul „A" ar putea fi ajutat într-o zi de combinarea ketaminei cu dieta care imită postul. Pacientul „B" ar putea beneficia mai mult de pe urma combinării imunoterapiei cu stimularea magnetică transcraniană. Toate acestea pot fi aplicate în conjuncție cu antidepresivele, în paralel cu monitorizarea nivelurilor de neuroinflamație.

Odată ce toate aceste abordări vor fi aplicate într-o manieră sigură, larg disponibilă, acoperită prin asigurare şi rezonabilă, atunci vom putea începe să vedem ce anume funcționează cel mai bine, la care populație, ce vârstă, ce genotipuri şi pentru ce tulburări. Poate că atunci oamenii de ştiință se vor putea duce un pas mai departe, pentru a studia ce combinații de abordări creează cele mai puternice efecte paliative.

Aşa arată ştiința în mişcare, iar vestea bună e că domeniul se mişcă incredibil de repede. Suntem pe cale să intrăm într-o nouă epocă, una în care nu vom înlocui abordări terapeutice de durată şi extraordinar de importante, cum sunt psihoterapia, terapia cognitiv-comportamentală,

meditația mindfulness, intervențiile de conştientizare a traumei, generația actuală de antidepresive şi alte intervenții care încurajează modificările neuroplastice, ci vom adăuga acestora noi abordări ce se sprijină pe forța microgliilor de a recalibra sănătatea de bază a oricărui creier pe parcursul vieții. Perceperea creierului ca organ imunitar unic nu neagă abordările curente de alinare a suferinței umane, ci mai degrabă ne oferă perspective asupra unui nou set de potențiale instrumente, într-o vreme în care există atât de multă nevoie de vindecare.

Capitolul 16

O analiză finală

Încă din perioada Iluminismului, mare parte din ceea ce au presupus oamenii de ştiință, clinicienii şi pacienții că ar fi adevărat despre intersecția dintre creier, sistemul imunitar al corpului şi suferința umană, s-a bazat pe presupoziția veche de secole că mecanismele minții sunt complet divorțate de cele ale corpului. Descartes a propus pentru prima oară acest concept, cunoscut drept dualism minte-corp, în secolul al XVII-lea, iar dogma medicală care a decurs de aici, conform căreia mintea şi corpul funcționează ca entități separate, a pătruns felul în care cântărim şi abordăm tulburările minții umane, până în secolul XXI.

Ne-am obişnuit atât de mult să gândim funcționarea minții şi a corpului într-o manieră biserică-stat, încât atunci când ceva nu merge cum trebuie în felul în care ne gestionăm

dispoziția, în felul calm sau exploziv în care reacționăm la lumea din jur, sau în cât de energic ne raportăm la viață, ne gândim în primul rând la starea noastră de bine mintală sau emoțională. Putem ajunge, la fel ca Heather, Katie şi Lila, să ne judecăm aspru pentru depresia sau stările noastre anxioase înrădăcinate, pentru că uităm, că nu ne bucurăm, împletind dezamăgirea față de starea noastră mentală într-o dezamăgire sistemică față de cine suntem. Iar asta ne poate rescrie sentimentul sinelui până în punctul în care începem să simțim că suntem cineva foarte diferit de cine obişnuiam să fim şi complet diferit de cine ne-am propus să fim.

Însă acum, înțelegând că creierul este un organ senzitiv imunitar, mereu la pândă după posibile noi amenințări, şi că nenumărații declanşatori ai imunității pot modifica încet obiceiurile celulelor microgliale din creier, aşa încât acestea să remodeleze în căi optimale sinapsele, la fel cum declanşatorii de mediu pot altera obiceiurile celulelor imunitare din corp, putem depăşi această schismă veche de trei sute de ani a viziunii noastre de bază asupra sănătății mintale.

După cum spunea recent Jony Kipnis, de la Universitatea din Virginia, „avem cinci simțuri definite – miros, atingere, gust, văz şi auz”. Simțul proprioceptiv, adică poziționarea corpului nostru în spațiu, este considerat adesea cel de-al şaselea simț. Al şaselea simț „îi comunică creierului informații despre mediul extern şi cel intern, asigurând o bază pe care creierul să opereze activitățile necesare autoconservării”. Kipnis susține că unul dintre rolurile definitorii ale sistemului imunitar este detecția pericolelor din mediu şi informarea permanentă a creierului în legătură cu acestea, aşa încât, argumentează el, dacă „răspunsul imunitar este integrat creierului”, asta face din comunicarea

bilaterală permanentă a sistemului nostru imunitar un „al şaptelea simţ”.[1]

Cercetătorii de la Universitata din Boulder, Colorado, au avansat recent cu această teorie, demonstrând că sistemul nervos central poate răspunde şi stresului emoţional ca şi cum ar fi „distrugere celulară”, eliberând semnale de pericol în creier ce vor activa microglia să acţioneze ca şi cum ar vrea să combată o ameninţare imunitară infecţioasă.[2]

Această idee – că sistemul imunitar al creierului funcţionează ca un al şaptelea simţ atunci când percepe pericol şi poate declanşa o cascadă de modificări care vor iniţia treptat o serie de tulburări ale minţii – le oferă pacienţilor o nouă perspectivă asupra problemelor lor, oferind totodată medicilor şi practicienilor un manual complet pentru intervenţie şi asistarea pacienţilor în recuperarea sănătăţii lor.

Cercetările uluitoare din ultimul deceniu, pe care l-am putea numi adevăratul Deceniu al Creierului, modifică ideile fundamentale legate de cine suntem şi de ce suntem aşa cum suntem[75]. E cu adevărat o nouă perspectivă asupra a ceea ce numim sine.

Există, desigur, şi riscuri atunci când privim creierul ca pe un organ imunitar. Dacă ne concentrăm atenţia excesiv asupra funcţionării microgliei şi mecanismelor biologice ce

---

[75] Fostul preşedinte american George H.W. Bush, în colaborare cu National Institute of Mental Health din cadrul National Institutes of Health, a numit perioada 1990-1999 „Deceniul Creierului”, pentru a „stimula conştientizarea publică asupra beneficiilor cercetării creierului”.

facilitează apariția bolilor creierului, atunci nu facem decât să deschidem uşa genului de reducţionism biologic ce supramedicalizează şi minimalizează conexiunea intimă dintre minte şi felul în care aceasta dă naştere conştiinței umane. Doar că ştiința nu şi-a propus niciodată să deconstruiască complexitatea de necuprins a vieții interioare a ființelor umane, ori natura minții sănătoase, ce nu poate fi niciodată reflectată în scanări PET, ori întrezărită în biomarkerii din sânge, ori descoperită în acțiunile unei singure celule. Experiențele emoționale şi spirituale ale ființei umane conştiente nu vor putea fi niciodată explicate prin procese pur celulare. Puterea conexiunii umane şi a relațiilor în modelarea minții şi sufletului nostru, în abordarea emoțiilor şi traumei, în exprimarea sentimentelor profunde, cum ar fi doliul şi pierderea, este esențială pentru vindecarea oricărui pacient. Începem să înțelegem tot mai bine că grija şi empatia din relația pacient-vindecător sporeşte semnificativ efectele vindecării biologice şi rezultatul tratamentelor medicale. Acest efect nu poate fi redus niciodată la nişte banale explicații biologice mecaniciste.

După cum spunea pediatrul dr. Robert C. Whitaker, director de cercetare şi educația cercetării în cadrul programului Columbia-Bassett: „Putem înțelege multe despre sistemul imunitar, se pare, din studierea «exteriorului» corpului. Nu e posibil să înțelegem mintea fără corp. Mintea nu e doar creierul şi nici creierul nu-l putem înțelege odată ce l-am îndepărtat de corp". Suntem, spune Whitaker, „la început în înțelegerea naturii minții sănătoase".

În egală măsură, ştiința nu ar trebui să ne conducă la ideea de a face o catastrofă din fragilitatea creierului prin presupunerea faptului că mintea ar fi predispusă să se

distrugă pe sine, subestimând astfel potențialul înnăscut al creierului de a se vindeca. Promisiunile şi riscurile acestei ştiințe ne spun mai degrabă că nu putem separa capacitățile noastre emoționale de cele fizice: factorul emoțional devine treptat factor fizic, iar cel fizic devine treptat emoțional.

Această mică celulă, a cărei putere ştiința a ignorat-o multă vreme, joacă un rol în toate poveştile suferinței umane – ori în ceea ce am putea numi dispariția sinelui.

Acum aproape un secol, Sigmund Freud, părintele psihanalizei, ne avertiza asupra pericolelor combinării medicinei şi psihologiei, avertizându-i pe psihanalişti să adune toate informațiile posibile din „ştiințele minții, din psihologie, din istoria civilizațiilor şi sociologie", dar nu din „anatomie, biologie şi studiul evoluției".[3]

Iată că, după încă o sută de ani, aceste două drumuri converg, solicitându-ne să folosim tot ce are ştiința de oferit pentru a acoperi complet prăpastia de trei sute de ani dintre două perspective radical diferite asupra minții şi corpului. Atunci când sistemul neuroimunitar al unei persoane începe să se schimbe pe căi ce modifică posibilitățile sau trăirile persoanei, putem spera ca într-o zi noile tehnologii să ne ajute să păstorim microgliile înapoi la stadiul de gardieni. Învățăm cum să restaurăm capacitatea lor naturală de ocrotire a creierului prin toate anotimpurile vieții, dezvoltarea timpurie, adolescența, vârsta de mijloc şi senectutea.

Descartes – împreună cu cele trei secole de dogmă medicală – au greşit enorm[76].

---

[76] Câteva note interesante aici: deşi Descartes ne-a oferit viziunea dualistă a corpului şi minții, vechii filosofi greci erau fascinați de

*

E limpede că abordarea noastră medicală îngustă a tratării tulburărilor minții a avut parte doar de succes parțial. Multe dintre persoanele care au de-a face cu depresia, tulburările de dispoziție şi declinul cognitiv simt că abordările contemporane de ameliorare a stării mintale nu sunt suficiente şi nu pot de unele singure să-i ajute în depăşirea dificultăților lor.

Aşa cum poate confirma orice pacient precum Katie, deşi antidepresivele şi stabilizatorii de dispoziție se pot dovedi salvatoare, în special în timpul crizelor psihiatrice acute, acestea implică o mulțime de efecte secundare ce fac dificilă navigarea prin viață după noi coordonate. Pentru mulți pacienți, aceste terapii sunt încă departe de a-i putea ajuta să se simtă îndrăgostiți de viață ori măcar să savureze bucuria de-a trăi.

Există şi mulți psihiatri practicieni care recunosc că domeniul lor a rămas mult în urma altor discipline medicale. Procentele de supraviețuire şi recuperare ale altor

---

distincția dintre psihic, minte, corp şi alte părți ale sinelui. În timp ce o parte dintre ei credeau că procesul cognitiv are loc în creier, Aristotel sugera că acesta ar fi un organ de aerisire. Galen a promovat ideea creierului ca sistem sofisticat ce implică senzațiile, gândurile şi emoțiile. Iar separarea severă dintre minte şi corp (în care sufletul era considerat ca aparținând de glanda pineală!) a fost contestată de o femeie, prințesa Elisabeta de Boemia, cu care Descartes a purtat o corespondență antrenantă.

tulburări medicale foarte serioase, inclusiv ale bolilor de inimă şi cancerului, s-au îmbunătățit considerabil în ultimii cincizeci de ani. În timpul acesta, ratele de recuperare ale bolilor mintale abia s-au urnit, iar în privința tulburărilor neurodegenerative n-am înregistrat aproape niciun progres, chiar dacă numărul celor care suferă de ele a crescut constant.

Poate că nimic nu spune mai multe despre insuficiența tratamentelor curente decât faptul terifiant că, în răstimp de 17 ani, din 1999 până în 2016, ratele suicidului au crescut în Statele Unite, sinuciderea ajungând astăzi a doua cauză a morții la categoria de vârstă 15-34 de ani şi a treia cauză a morții pentru copiii cu vârste între 10 şi 14 ani. Iar dintre cei care comit suicid, aproape un sfert iau deja tratament cu antidepresive.

Este speranța mea ca noua perspectivă asupra rolului jucat de microglii în tulburările creierului să-i ajute pe pacienți nu doar să conştientizeze existența noilor opțiuni de tratament, ci şi să-şi destigmatizeze suferința. Teoria microglială universală a bolii ne ajută să acceptăm că suntem cu toții dependenți de sănătatea sistemului imunitar al creierului, aşa cum suntem cu toții dependenți de sănătatea imunitară a corpului nostru.

Beth Stevens rezuma lucrurile în felul următor: „Am bombardat creierul cu medicamente, fără să ştim precis ce vor afecta medicamentele". Iar asta a contribuit la frustrarea şi confuzia pacienților. Dar, mai spune Stevens, „pe măsură ce identificăm tot mai precis mecanismele genetice şi traseele care arată că ceva e în neregulă în creier şi creăm o hartă a interacțiunilor genetice care se află adesea în miezul acestor tulburări neuropsihiatrice şi cognitive atât de

dificile, asta ne va ajuta şi să destigmatizăm boala şi să-i ajutăm pe pacienți să înțeleagă că interacțiunile genetice nu sunt vina lor, cum nici tulburările de care suferă nu sunt. Este pentru prima oară când înțelegem lucrurile aşa”[77].

Biologia e complexă, iar sănătatea creierului depinde de foarte mulți factori de stres emoțional şi de mediu, în combinație cu predispozițiile genetice. Noua categorisire a tulburărilor psihiatrice şi neurodegenerative ca fiind în acelaşi timp tulburări ale microgliopatiei şi sistemului imunitar este utilă în proiectarea cercetărilor şi descoperirilor.

Se întâmplă asta deoarece limbajul pe care îl folosim de multă vreme pentru a vorbi despre tulburările creierului a devenit periculos de depăşit. Atât de mult încât poate interfera cu deciziile pacienților şi medicilor când vine vorba de opțiuni de tratament. Înțelegerea faptului că tulburările psihiatrice şi neurodegenerative sunt totodată tulburări de microgliopatie şi sistem imunitar e importantă în catalizarea medicilor şi psihiatrilor către o nouă conştientizare în munca lor cu pacienți care au ajuns la disperare şi au nevoie de răspunsuri noi.

Limbajul pe care îl folosim are implicații inclusiv când vine vorba de finanțare – de care avem disperată nevoie. La o adunare a celor mai buni biologi gliali şi neuroimunologi din lume care a avut loc în 2017, oamenii de ştiință s-au plâns de „finanțarea limitată disponibilă în prezent pentru cercetarea bolilor neuroinflamatorii”.[4]

---

[77] Utilizarea termenului „genetic” aici se referă atât la genetica şi epigenetica moştenite, cât şi la căile prin care genele se modifică ca răspuns la mediu.

În acelaşi timp, tulburările minții şi creierului implică costuri strivitoare.[5] În 2013 (cel mai recent an pentru care deținem aceste informații), Statele Unite au cheltuit 201 miliarde de dolari pentru tratamentul bolilor mintale – mai mult decât pentru orice altă boală, inclusiv cancerul, bolile de inimă şi diabetul. O bună parte din această povară cade pe familii, în mare măsură deoarece am decis că aceste probleme medicale nu sunt de natură fizică şi prin urmare nu necesită tratament „medical" integral. Prea puțini psihiatri, terapeuți şi centre de tratament psihiatric acceptă asigurările pacienților, lăsându-i pe aceştia şi familiile lor epuizați şi suprasolicitați, emoțional şi financiar.

Şi totuşi, deşi familiile americane cheltuiesc mai mulți bani cu bolile mintale decât cu alte tipuri de boli, Statele Unite au investit mai puține fonduri în cercetarea metodelor de îmbunătățire a tratamentului bolilor mintale, în comparație cu investițiile pentru tratamentul cancerului şi bolilor de inimă.

Dacă vrem să-i ajutăm pe pacienți, trebuie să finanțăm cercetătorii care încearcă să gândească şi să obțină noi tratamente pentru starea de bine a suferinzilor.

Şi trebuie să solicităm ca sistemul nostru de sănătate să folosească informațiile aşa încât să poată oferi pacienților mai multă cunoaştere practică, opțiuni şi putere.

Ne aflăm în pragul unei modificări colosale în psihiatrie: o enormă schimbare de paradigmă care traversează toate domeniile medicale, promițând să rescrie psihiatria aşa cum o ştim azi – în baza noii perspective asupra microgliei ce ne sculptează creierul pe căi ce au efecte profunde şi de durată asupra sănătății şi stării noastre psihice de bine.

O speranță pentru viitor

Simplu spus, microgliile sunt atât asasinii, cât și gardienii sinelui. Iar știința ar putea fi capabilă să ne ajute să readucem aceste celule la homeostază, așa încât cei care suferă de depresie, anxietate, obsesii, împrăștiere sau probleme de memorie să poată scăpa într-un final de hoții care le fură uneori întreaga viață. Despre oamenii care suferă de probleme psihiatrice s-a spus că timpul „s-a oprit în rănile lor, care nu se vor vindeca niciodată”.[6]

Cercetătorii precum Beth Stevens și colegii săi privesc în viitor, la următorii zece ani și mai departe, către locul în care ne poate duce știința, cu credința că într-o zi le vor putea oferi pacienților și familiilor acestora o nouă speranță. Pentru a realiza asta, spune Stevens, „cel mai important este ca oamenii de știință să nu mai lucreze în izolare, ci împreună, pentru a folosi în comun datele, protocoalele și studiile, cu o transparență completă, încă înainte de a publica rezultatele, așa încât să evoluăm colaborativ și cu mai multă viteză către un scop care se află dincolo de noi înșine. Pentru a îndeplini această misiune măreață și pentru a avea un impact în viețile oamenilor și în societate, va fi necesar ca știința să devină un sport de echipă”.

Cât despre ea însăși, spune că „Suntem abia la început. Mai avem atât de multe de făcut. Ne putem doar imagina unde ne va duce de aici știința. Acum zece ani, când am început să analizăm mai atent microgliile, nici nu mi-aș fi imaginat că studierea activității lor în dezvoltarea creierului normal va deveni relevantă în dezlegarea misterelor bolii psihiatrice și a Alzheimerului. Nu mi-am imaginat nicio clipă că cercetările mă vor aduce aici”. Ea speră că în următorii cinci

ani cercetătorii vor furniza mult mai multe răspunsuri care ne vor uimi pe toți.

Pentru asta, e nevoie de inovație neîntreruptă și colaborare deschisă: o convergență a domeniilor neuroștiințelor, geneticii, psihologiei, psihiatriei, medicinei și imunologiei – o recunoaștere a faptului că toate sunt același lucru – strânse laolaltă de o mică celulă cerebrală care a modificat modul în care înțelegem creierul uman, într-o manieră ce ne va permite să traducem cunoașterea în ajutor pentru o viață umană mai aptă, mai cu sens, mai satisfăcătoare și mai transcendentă.

Epilog

Cum le-a ajutat noua perspectivă a sănătății cerebrale pe Katie, Heather și Lila? În evaluarea oricărui tip de tratament menit să influențeze comportamentul microgliei și să vizeze creierul în calitate de organ imun, e important să investigăm nu doar dacă o abordare ajută pe termen scurt, ci și dacă progresul se menține în timp.

Katie Harrison

Katie și cu mine ne întâlnim pentru o ultimă dată, nu departe de biroul dr. Hasan Asif, din Bronxville, New York, unde Katie, care s-a întors să-l vadă pe dr. Asif după șase luni, tocmai a făcut câteva ședințe de tratament prin stimulare magnetică transcraniană de „reglare”. A trecut un

an de când ne-am cunoscut. Ne aşezăm pe o bancă în Brooklyn Botanic Garden, lângă nişte bazine mari, rectangulare, pline de nuferi şi lotuşi. Câteva raţe rătăcesc prin grădină. E o dimineaţă de toamnă răcoroasă, dar nu rece.

Primul lucru pe care-l observ la Katie este tunsoarea recentă şi culoarea din obraji.

„Arăţi foarte diferit!", îi spun.

„Eram ieri prin Bronxville şi am intrat într-un salon", îmi spune. „Am băgat capul pe uşă şi am întrebat dacă au timp de mine. M-am tuns şi m-am coafat!" În timp ce vorbeşte, în spatele ei se văd răţuştele înotând şi făcându-şi de treabă prin grădină. „Obişnuiam să mă tund singură, pentru că la salon aveam mereu impresia că interiorul şi exteriorul meu nu se potrivesc. Părul meu arăta mai bine, dar eu mă vedeam în oglindă şi realizam cât de incongruentă eram, pentru că la interior încă simţeam atâta dezgust faţă de propria persoană."

Abia acum realizez că e prima oară de când o ştiu când mă priveşte în ochi în timp ce-mi vorbeşte.

Nu sunt singura care a remarcat modificări semnificative în comportamentul ei. Îmi povesteşte că recent s-a întâlnit cu o prietenă într-un magazin, iar aceasta i-a spus „Katie, arăţi atât de... vie!".

Iar zilele sunt complet diferite, îmi spune. „Deunăzi am fost sunată de o prietenă care m-a întrebat dacă aş putea avea grijă o oră de copiii ei. Când i-am spus că da, pot, ea mi-a spus «Katie, serios, eşti sigură? Nu sunt sigură dacă să te încarc cu asta pentru că ştiu că lucrurile au fost complicate

în trecut pentru tine». I-am răspuns: «Ştiu, ştiu, dar acum mă simt mai bine. În plus, va fi distracție!»„ Râde cu un râs muzical încântător. „Când au sosit copiii, i-am pus împreună cu ai mei doi în maşină şi am mers să mâncăm înghețată. Când s-a întors prietena mea să-i ia, ne-a găsit afară, jucând hoții şi vardiştii. Mi-a zis, «Doamne, te-ai schimbat complet. Chiar te simți mai bine»."

Nu mult după aceasta, Katie a decis să călătorească împreună cu o altă prietenă, de asemenea mamă singură. Au plecat cu cei patru copii ai lor la Legoland. „Ultima oară când am fost într-un parc de distracții, în urmă cu patru sau cinci ani, nu m-am putut bucura de nimic", îşi aminteşte. „M-am temut încontinuu că voi pierde unul dintre copii. Mi-a trecut şi de data asta prin cap, dar am lăsat gândul să treacă. Şi nu mi-am mai făcut griji."

Când s-au întors acasă, persoana care lucra ca babysitter cu jumătate de normă pentru ea a anunțat-o că urmează să se mute din zonă. „Mi-am dat seama că, dacă-i pot duce pe copii la Legoland, atunci nu mai am nevoie de babysitter permanent." Face o grimasă şi începe să enumere lucrurile pe care acum le poate face, adăugându-le pe degete: „Organizez copiii în fiecare dimineață pentru şcoală, mă ocup de treburile casei, mă văd la cafea sau prânz cu prieteni, stabilesc şedințe de joacă, merg la terapie, merg la competițiile de karate ale fiului meu şi-i fac galerie din tribune. De obicei, stăteam în maşină în timpul ăsta, nu puteam nicicum suporta gălăgia şi vacarmul sălii de sport. La dentist nu am mers ani la rând, dar am fost acum câteva săptămâni şi a fost foarte bine! Sâmbăta viitoare duc cu o prietenă copiii la parcul de apă. Fac mai multe singură decât făceam eu şi persoana care mă ajuta la un loc!"

În trecut, recunoaşte Katie, „ştiam că ai mei copii joacă prea multe jocuri video. Dar nu aveam energie mentală să fac ceva în privința asta. Atâta puteam face. Aproape că îi încurajam, deoarece aveam nevoie de liniște". Însă acum, îmi spune, „am energie şi spațiu în minte pentru a fi părintele care vreau să fiu".

Uneori, îmi spune, din obişnuință, ezită să facă anumite lucruri, şi atunci face o pauză şi-şi spune: „E bine, chiar e bine. Pot să fac asta!" De exemplu, continuă, „am vrut mereu să merg la micile talciocuri organizate de oameni acasă, dar mereu am fost prea anxioasă pentru a o face. Weekendul trecut, când copiii erau cu tatăl lor, am trecut cu maşina pe lângă o proprietate care avea un semn la intrare şi unde tocmai se întâmpla asta, iar oamenii intrau şi ieşeau din casă. Am intrat şi am cumpărat şi eu ceva de acolo. M-am simțit confortabil să fac asta. Ba chiar m-am amuzat stând de vorbă cu oamenii".

Fiica lui Katie a implorat-o ani la rând pe aceasta să o lase să se înscrie la Cercetaşe. Doar că aveau întâlniri noaptea, „ceea ce pentru mine a fost în afara oricărei discuții", povesteşte Katie. Însă toamna aceasta a dus-o chiar ea cu maşina la prima adunare. Câteva săptămâni mai târziu, când lidera Cercetaşelor a anunțat că a decis să se retragă pe perioada sarcinii, Katie s-a oferit să devină lider de trupă. „Şi acum sunt lideră la Cercetaşe! Obişnuiam să-mi spun că nu am deloc entuziasm pentru viață, dar nu e deloc aşa. Era doar îngropat sub depresia şi sentimentul meu de panică. Este sublim pentru mine să pot face din nou lucrurile astea."

Rămânem tăcute pentru un moment, simțind doar adierea uşoară a vântului pe fețele noastre. Nuferii şi lotuşii s-au deschis în soarele oblic al dimineții. „Aveam mereu un gând

care-mi stăruia în minte", se confesează Katie, cu vocea scăzută. „Vedeam mame şi copii care se distrau împreună, ori femei care luau masa vesele împreună, iar eu gândeam, Lucrurile astea le fac oamenii adevăraţi. Simţeam că eu cumva nu eram o persoană normală. Cred că cel mai bine pot rezuma aşa: înainte mă prefăceam, mă prefăceam cât de bine puteam, dar acum simt în sfârşit că sunt o persoană reală."

Această nouă energie mentală şi fizică nu-i schimbă viaţa doar prin faptul că îi permite să încerce lucruri noi. „E vorba şi de savurarea momentelor de linişte", îmi spune. „Vara asta, eu şi cu Mindy ne-am pus pe grădinărit. Am crescut roşii şi castraveţi. Ne-am distrat o grămadă adunând recolta şi transformând-o în gazpacho. O activitate veselă pe care am făcut-o cu fiica mea."

Recent, îmi mai spune, a pus fotografii în toate ramele goale care stăteau aiurea pe mese şi prin rafturi, nefolosite de ani.

„Aveai prin casă rame pentru fotografii de familie care stăteau goale?", o întreb.

„Da", mărturiseşte ea. „Pur şi simplu nu am pus pozele. Ce să pun în ele? Dar acum, mă uit în jur şi văd fotografiile unei persoane – şi unei familii – care trăieşte o viaţă complet diferită de cea pe care obişnuia să o trăiască".

„Mă simt foarte bine şi fizic", mai spune. „Abia mă târam la câte douăzeci de minute de alergare uşoară sau mers pe zi. Uneori, mersul îmi accentua oboseala şi mă făcea să mă simt mult mai rău. Mai ales când era cald. Simţeam că mă prăbuşesc. Acum merg la sală de două ori pe săptămână. Sunt mai puternică fizic."

Privind în urmă, Katie recunoaşte că uneori simte „mâhnire pentru timpul pierdut, pe care nu-l mai pot întoarce. Toate oportunitățile de părinte pierdute, munca mea, relațiile. Nu mai pot întoarce nimic înapoi”. Mai e mâhnită şi pentru că s-a judecat constant. „Nu puteam să înțeleg de ce nu reuşesc să fac ce fac alți oameni, aşa că mă criticam foarte aspru. Mă uitam la toți ceilalți şi gândeam: nimeni altcineva nu are probleme ca părinte sau ca prieten al cuiva. Doar eu am. Mă simțeam o risipă de spațiu.”

A făcut chiar şi paşi în direcția revenirii la muncă. „O prietenă de-ale mele are un cabinet psihologic în nordul Virginiei şi m-a rugat să țin o prezentare despre experiența mea cu SMT pentru angajații ei. A trebuit să citesc manuale şi să mă pun la punct cu toate informațiile ştiințifice. Am compus un PowerPoint, mi-am spus povestea şi le-a plăcut la nebunie!”

„Ai ținut o prezentare profesionistă în fața unui grup de profesionişti?”

„Da!”

„Ai vrea să te întorci la muncă ca asistent social calificat?”

„Aş vrea”, îmi spune. „Am meditat mult la ce înseamnă să fii bolnav în societatea noastră şi cât de greu este să te simți bine cu tine când suferi de o tulburare mintală. Când eşti profund deprimat, începi să simți o risipă de inteligență, abilități, posibilități, începi să simți că nu eşti şi nu vei fi niciodată suficient, că nu vei mai fi tu niciodată şi că nimeni nu poate măcar să bănuiască sentimentul de neputință în care trăieşti. Şi toate gândurile astea vin cu un fel de oboseală fatală. Să găseşti o nouă posibilitate, o nouă perspectivă asupra depresiei, asta înseamnă să găseşti o

lumină în întuneric. Vreau să revin în activitate şi să le arăt şi altora lumina acestei noi posibilități.”

„Dar în tot timpul ăsta, tu mai ai grijă de tine?”, o întreb.

„Da”, spune. „În trecut, am adoptat o dietă strictă şi am făcut exerciții şi m-am odihnit pentru că a trebuit. Am fost obligată să am grijă de mine. Dar acum am grijă de mine pentru că vreau să am grijă de mine. Nu mi se mai pare o muncă.” De exemplu, adaugă, „weekendul trecut copiii au fost la tatăl lor, iar eu mi-am gătit mâncarea preferată şi toată duminica am citit cărți fantasy. N-am mai făcut din copilărie asta”. Un zâmbet îi străbate fața.

„Ce ai citit?”

„Toată seria Wrinkle in Time!” Râde.

„Cât de des vei mai veni la dr. Asif pentru continuarea tratamentului?”, o întreb, curioasă de câtă terapie SMT de întreținere a rezultatelor va avea Katie nevoie.

„O dată la şase luni.” Zâmbeşte, adăugând că dr. Asif estimează că după încă şase luni, întâlnirile lor vor deveni aproximativ anuale.

„Şi medicația?”, o întreb. Ultima oară când am vorbit, îmi spusese că micşorase la jumătate dozajul antidepresivelor şi stabilizatorilor de dispoziție pe care le ia de ani.

„Sunt complet liberă de medicație, după 25 de ani”, răspunde. „Mai iau, ocazional, ceva care să mă ajute să dorm, dar asta e mai degrabă excepția decât regula de-acum. Obişnuiam să am mereu la mine o mică farmacie.”

Toate aceste modificări, spune Katie, i-au schimbat nu doar percepția de sine, ci şi percepția asupra celorlalți. „Obişnuiam să am ideea asta cum că părinții nu mă înțeleg şi nu simt cât de mult sufăr. Şi poate că până la un punct chiar aşa era. Dar acum văd cât de mult m-au ajutat mereu, cât de mult s-au străduit să contribuie cu ce pot şi cât de bine le-a stat în puteri. Acum, când mă simt mai bine, mi-au putut mărturisi ce agonizant a fost pentru ei să mă vadă suferind atât de mult. Suntem mult mai deschişi unii față de ceilalți acum. Suntem mult mai apropiați."

Katie crede că şi familia sa a fost ajutată „să înțeleagă mai bine ce se întâmplă în creierul meu; faptul că aceste mici celule imunitare sunt hiperactive în cazul meu, aşa cum lor li s-a întâmplat ca unele celule imunitare să fie hiperactive într-un organ sau altul al corpului". Prin această nouă viziune a creierului ca organ imun şi a rolului jucat de microglii, spune Katie, „acum înțeleg şi ei. Înțeleg şi eu. E o mare diferență de perspectivă. Ştiința reuşeşte să elimine atât de multă vină şi ruşine".

Îmi pare, pe măsură ce vorbeşte, că nu mai suferă de senzația dislocării.

„Boala pune la pământ pe toată lumea", meditează ea. „Şi când cineva se face mai bine, se ridică toată familia de jos. Părinții mei, copiii mei, toți sunt mai senini şi mai bucuroşi acum. Hasan Asif a salvat nu doar o persoană, ci cinci."

Heather Somers

Heather Somers şi cu mine ne savurăm ultima întâlnire într-o cafenea din Baltimore. Au trecut nouă luni de când a încheiat ciclul de 24 de şedinţe de neurofeedback qEEG făcut cu Mark Trullinger. Nu apucă să se aşeze, că începe să-mi povestească despre cea mai importantă schimbare petrecută în viaţa ei după tratament. A reuşit să demareze programul de wellness dedicat stimei de sine a fetelor în raport cu reţelele de socializare la şcoala ei. Şi de atunci s-a transformat în ceva de lungă durată.

Programul se numeşte Big Sisters on Social Media. Iniţiativa combină fete aflate la final de liceu cu fete din gimnaziu, iar senioarelor li se cere să devină surorile mai mari pe internet ale fetelor mai mici. „Se întâlnesc la începutul semestrului, la cursul de wellness, creează scurte clipuri video social media oferind sfaturi despre cum trebuie folosite reţelele de socializare, ce lecţii au învăţat fetele mai mari despre beneficiile limitării timpului de utilizare, posibile regrete şi lucruri pe care simt că fetele mici ar trebui să le înveţe. Toate clipurile ajung pe pagina privată a grupului.” Pe parcursul anului, „dacă apar incidente de bullying, presiune sau hărţuire, sau orice nu ştiu cum să gestioneze fetele mici, intervin fetele mari. Dacă sora mai mare are la rândul său nevoie să gestioneze o situaţie, îi implicăm pe consilierii şcolari”. Abia s-a întors de la prezentarea programului său de succes la o altă şcoală şi e plină de entuziasm.

„Împlinirea asta reflectă două mari schimbări în felul în care mă simt”, spune, muşcând sănătos dintr-un sendviş fără gluten, plin cu somon şi cremă de brânză. „Principala diferenţă este că mă simt organizată mental şi suficient de concentrată încât să-mi transform ideile în programe reale, pe care să le mai şi implementez. Nu-mi pot imagina că acum nouă luni, de exemplu, aş fi putut face asta – nu m-ar

fi ținut capacitatea de concentrare a atenției. Iar acum caut modalități de amplificare a activității!”

Cea de-a doua schimbare interioară, spune Heather, este mai greu de definit. „Simt că pentru prima oară în viața mea e în regulă să mă concentrez pe fericirea mea, chiar şi atunci când alți oameni din viața mea nu se simt la fel de bine. E ceva nou pentru mine. Am legat mereu propria fericire de fericirea şi bunăstarea celor dragi.”

La finalul ultimei sale deplasări în interes profesional, Heather a adăugat două zile de şedere pentru a face ceva ce-şi dorea dintotdeauna. „Mi-am dat seama că şcoala la care mergeam cu prezentarea se află la jumătate de oră de Fallingwater, casa proiectată de Frank Lloyd Wright. Mi-am dorit dintotdeauna să o văd. Am ezitat să-mi aloc timp şi bani pentru asta, dar acum pur şi simplu am făcut-o. Am prelungit şederea la hotel cu încă o seară şi am mers să văd construcția. A fost grozav!”

O întreb despre problema despre care ştiu că a fost cea mai acută pentru ea în ultimul an. „Ce face Jane?”

„E la şcoală, face mai bine – merge la un nou expert în neurofeedback, chiar lângă campusul ei”, răspunde Heather. „O ajută, puțin câte puțin. Ah! Şi a lucrat toată vara ca soră mai mare la Big Sisters on Social Media! Chiar s-a implicat.” Zâmbeşte.

„În ultima săptămână”, îmi spune, „acasă, toată lumea făcea planuri de Crăciun – părinții mei şi părinții lui Dave –, dar eu m-am simțit copleşită. Mereu am găzduit Crăciunul. Şi îmi ia săptămâni să pregătesc totul, să fac cumpărături, să fac curat şi să gătesc aşa încât toată lumea să fie complet mulțumită.” Heather a reuşit să fie pe deplin onestă cu ea

însăşi şi să recunoască că anul acesta nu vrea să fie „îngrijitoare şi menajeră pentru şapte adulţi”, cum spune ea. „Când erau copiii mici, era distractiv. Dar acum e multă muncă şi eu am altele pe cap. Vreau doar să mă bucur de sărbători, să fim împreună, fără să servesc pe toată lumea.” Aşa că a intrat pe net şi a rezervat locuri într-o staţiune din New Hampshire; ea cu David, părinţii şi socrii, vor împărţi în mod egal costurile.

În trecut, îmi mărturiseşte, „sentimentele de tipul ăsta ar fi fost foarte conflictuale şi grele pentru mine. Pentru mine, cea mai mare schimbare e topirea sentimentelor mele pasiv-agresive. Sesizez când mă ambalez şi văd în asta o oportunitate să aflu ce-mi trebuie. Iar după asta sunt capabilă să mă concentrez mai mult pe deciziile pe care vreau să le iau, fiind în acelaşi timp mai iubitoare şi mai prezentă cu oamenii la care ţin mult. Iar ei sunt capabili să fie mai iubitori cu mine.”

Lila Chen

Lila a mai făcut şi alte două şedinţe de dietă care imită postul, conform programului lui Valter Longo, care sugerează ca dieta ProLon să fie făcută o dată pe lună, trei luni la rând.

Lila a descoperit mici beneficii după fiecare şedinţă. „Prima oară am simţit că energia şi claritatea au ţinut cam o săptămână, după care au început să se mai estompeze”, îmi spune în timpul unei plimbări de weekend într-un parc local. „Ca un fel de stare rarefiată temporară. Însă în următoarele dăţi m-am simţit mai bine ceva mai mult timp.

Şi pentru că mă simt mai bine după fiecare tură, beneficiile par mai puțin extreme, dar parcă cu mai multă forță cumulativă de rezistență.”

Îmi spune că noua claritate a minții pe care o trăieşte pare un cu totul alt fel de a exista în lume. „Uneori îmi spun, oau, iată-mă, cineva care a luat cu brio examenele de absolvire acum treizeci şi ceva de ani, iar acum toată abilitatea intelectuală şi toate forțele pe care le-am clădit cu multă muncă în facultate, la masterat şi la începutul carierei, toate sunt pur şi simplu dispărute. Când nu reuşesc să mă descurc singură cu ceva, cum ar fi să folosesc GPS-ul, să descarc un podcast, ori când trebuie să citesc de opt ori un paragraf, am ajuns să accept că mi-am pierdut avantajul intelectual, agerimea pe care am avut-o.”

„Am crezut că am înțeles cât de diminuate au ajuns abilitățile mele cognitive, însă abia după ce lucrurile au devenit mai clare în mintea mea, am realizat cât de prost stau de fapt lucrurile. Am fost într-aşa o zăpăceală. O ceață. Parcă aş fi pilotat un avion cu radarul stricat şi aş fi văzut doar pe o rază mică în jurul meu – atât cât să nu mă prăbuşesc şi să ştiu pe unde am fost recent. Mi-a fost foarte greu să accesez toate informațiile de care aveam nevoie pentru a plănui şi a lua decizii.” După fiecare repriză de dietă, mai spune, „simt că parcă am mai reparat un pic radarul ăla”.

Lila face cu mâna şi zâmbeşte câtorva femei care trec pe lângă noi în direcția cealaltă şi pe care le cunoaştem. Le rosteşte numele şi le salută.

„Ai văzut?”, mă întreabă, privindu-mă în ochi. „Nu le-am văzut de patru sau cinci ani, dar mi-am amintit imediat numele lor. Acum şase luni nu s-ar fi întâmplat asta. Acum

se aprinde tot ecranul radarului! Simt că mi-am îmbunătățit creierul.”

Mulţumiri

Când v-am spus întâia oară, vouă, cititorilor, despre cartea aceasta, răspunsurile voastre m-au emoționat. Sute dintre voi au împărtăşit cu mine lupta de-o viață cu tulburările fizice sau de natură cerebrală, inclusiv cu depresia, anxietatea, tulburările de dispoziție, de învățare sau cognitive, ori cu tulburările autoimune, precum şi lupta fiilor, fiicelor, soților, soțiilor, surorilor şi fraților, părinților şi prietenilor voştri. Mi-ați împărtăşit, de asemenea, dezamăgirea, oboseala şi suferința pe care le-ați simțit atât de des deoarece nu ați găsit răspunsuri autentice şi de lungă durată, care să vă ajute, pe voi sau cei dragi vouă, să dobândiți sănătatea de care aveți nevoie.

Tuturor celor care mi-au scris şi care au împărtăşit cu mine poveştile lor profund oneste şi emoționante, vă mulțumesc din suflet. Cartea aceasta e pentru voi, precum şi pentru milioanele de persoane care suferă împreună cu voi de pe urma tulburărilor cerebrale şi mentale intratabile.

Femeilor care mi-au permis să le urmăresc timp de un an în căutările lor şi să le spun povestea în paginile acestei cărți – vă mulțumesc pentru curajul, determinarea şi deschiderea voastră. Munca alături de voi a fost profund emoționantă pentru mine şi am învățat enorm de la voi.

Cartea de față nu ar fi fost posibilă fără ajutorul şi viziunea a patru femei extraordinare. Acum câțiva ani, prietena mea, Peg McCarthy, binecunoscută cercetătoare în neuroştiințe, mi-a povestit despre o mică celulă cerebrală numită microglia care modifică modul în care ar trebui să percepem creierul şi tulburările sale. Entuziasmul său s-a dovedit a fi contagios. Pe măsură ce Peg, unul dintre cei mai talentați naratori ai ştiinței complexe din câți am cunoscut, mi-a răspuns la întrebări despre această mică celulă enigmatică, cu prilejul cinelor luate împreună sau prin e-mail, am devenit tot mai intrigată de posibilitățile pe care le poate oferi ştiința în această direcție. Schimburile noastre de informații de pe parcursul a doi ani s-au transformat în semințele ce aveau să stea la baza cărții şi pentru aceasta îi mulțumesc.

Treptat, pe măsură ce am început să pun cap la cap cercetările asupra microgliei cu noua înțelegere a creierului ca organ imunitar şi ce înseamnă aceasta pentru abordarea sănătății mintale a pacienților, agenta şi prietena mea de-o viață, Elizabeth Kaplan, m-a ascultat (de nenumărate ori) vorbind despre speranța pe care toate acestea ar putea să o aducă în viitorul apropiat pacienților. Într-o bună zi, ea a pus mâna pe telefon şi a sunat-o pe editoarea mea favorită, Marnie Cochran, cu care am mai lucrat, cerându-i pur şi simplu să-mi asculte prezentarea conceptului abia schițat al cărții. Acea primă conversație din 2016 a durat două ore şi nu voi uita niciodată imaginea câmpului pe care-l puteam zări pe fereastra studioului meu de lucru din podul casei, în vreme ce Marnie, care a înțeles de îndată importanța acestei ştiințe, mă ajuta să stabilesc modalitatea în care voi spune această poveste: depănarea poveştii micuței celule, microglia, şi aducerea sa la viață. Această idee a crescut într-un concept de carte chiar în acea după-amiază.

(Curând după ce am închis telefonul, tot ea a găsit şi titlul cărții.)

Desigur, această carte nu ar fi fost posibilă fără oamenii de ştiință care se află în prima linie a cercetării. Îi sunt în mod special îndatorată lui Beth Stevens pentru că a avut încredere să-mi spună povestea ei, pentru că mi-a permis să o intervievez şi să-i urmăresc în mod direct munca, precum şi pentru multele ore pe care le-a dedicat acestui proiect. Ea m-a ajutat să înțeleg exact ştiința, cu multă precizie, gingăşie şi răbdare.

Le mulțumesc acestor patru femei – Peg, pentru că mi-a stârnit interesul față de microglie; Elizabeth, pentru că m-a ascultat, a crezut în importanța acestei poveşti şi i-a găsit o casă; Marnie, pentru că este cel mai bun gen de editor cooperant (să îndrăznesc oare să spun că e un editor de modă veche?), un adevărat partener, mentor şi dădacă în toate etapele procesului de scriere, ce contribuie activ la calitatea rezultatului final; Beth – că a condus această cercetare de-o manieră ce promite să modifice felul în care înțelegem tulburările minții şi să îmbunătățească viețile pacienților.

Cred că această carte există prin forța relațiilor, a conexiunilor şi angajamentelor în conversații profunde, a ascultării în speranța creării a ceva nou şi semnificativ, a dorinței de a-i ajuta pe ceilalți.

Cele mai sincere mulțumiri extraordinarilor oameni de ştiință care s-au alăturat acestui proiect şi în special lui Alan Faden, Jony Kipnis, Valter Longo, Antoine Louveau, Andrew Miller, Alvaro Pascual-Leone, Charles Raison, Dori Schafer, Li-Huei Tsai şi Susannah Tye. Vă mulțumesc că ați contribuit cu descoperirile şi ideile voastre importante.

Le sunt recunoscătoare practicienilor Hasan Asif şi Mark Trullinger, pentru că mi-au permis să vorbesc despre munca lor cu pacienți, precum şi lui Sebern Fisher şi Jay Gunkelman, pentru că au scos la lumină ştiința neurofeedbackului.

Cititorilor mei: toate revelațiile ştiințifice prezentate în această carte se datorează muncii celor pe care i-am prezentat în paginile sale; dacă există erori, acestea mi se datorează în totalitate.

Le sunt incomensurabil de recunoscătoare membrilor propriei mele echipe de susținere, adică familiei de prieteni de care mă bucur de atâția ani. Kimberly Minear, cum aş putea să-ți mulțumesc îndeajuns? Christy Bethell, Shannon Brownlee, Faith Hackett, Sarah Judd, Amy Karlen, Barbee Whitaker, Bob Whitaker, prietenia voastră şi inimile voastre generoase mă țin întreagă pe această planetă.

Primilor mei cititori, Nina Haigney, Ahmet Hoke, Sarah Judd, Amy Karlen, Peg McCarthy, Diane Petrella, vă mulțumesc pentru feedbackul şi gândurile voastre importante. Shannon Brownlee, sugestiile tale editoriale au îmbunătățit semnificativ aceste pagini – îți mulțumesc pentru că ai făcut din cartea aceasta una mai bună.

Perioada în care am scris această carte a fost una deosebit de dificilă în ceea ce priveşte propria-mi sănătate, precum şi în ceea ce priveşte sănătatea câtorva membri ai familiei mele, pe care îi iubesc nespus. Practicienilor care m-au ajutat cu problemele mele de sănătate, aşa încât să pot respecta termenele-limită, să pot călători pentru conferințe sau pentru a avea grijă de familia mea, vă mulțumesc că mi-ați amintit să am grijă mai întâi de mintea şi corpul meu. Anita Bains, Anat Baniel, Marti Glenn, Jim Hill, Al Liao, Lisa

Madill, Joshua Nachman, Hiroshi Nakazawa, Georgie Oldfield, Diane Petrella, Megan Rich, Marla Sanzone şi Eric Schneider: vă mulțumesc.

Vreau, de asemenea, să mulțumesc Centrului pentru Arte Creative din Virginia pentru minunata rezidență de trei săptămâni, care mi-a permis să lucrez la carte într-un mic studio de scriere, din munții Blue Ridge. Timpul petrecut acolo s-a dovedit a fi neprețuit.

În cele din urmă, dar şi cel mai important, mulțumesc familiei mele. Soțului meu, Zen, cel mai bun prieten şi partenerul meu prin atât de multe că nu pot fi înşirate aici – cum îți place ție să spui, „Iubesc felul în care creştem împreună”. Nu aş fi reuşit niciodată să răzbat prin termenele-limită şi prin provocările sănătății membrilor familiei noastre fără tine (ca să nu mai pomenesc de plăcintele tale cu mere, fără gluten şi zahăr). Fiului meu, Christian, şi fiicei mele, Claire, care au crescut, în ultimii douăzeci de ani, urmărindu-mă când luam nesfârşite interviuri telefonice, când săream din autocar în autocar pentru a ajunge să stau de vorbă față în față cu oamenii, când editam mii de pagini la masa de bucătărie – v-am iubit din prima zi, iar acum iubesc şi admir tânărul bărbat şi tânăra femeie care ați devenit.

Cartea este dedicată fiicei mele, Claire; forței, curajului şi inimii sale mari.

Note

Prolog : Când corpul atacă creierul

1. N.D. Chiaravalloti şi J. DeLuca, „Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis," Lancet Neurology 7 (Decembrie 2008), 1139-51. Pe baza cercetărilor ulterioare, Academia Americană de Neurologie avea să publice în 2013 un raport cuprinzător, potrivit căruia „între o treime şi jumătate dintre bolnavii cu SM vor avea un episod depresiv major" în timpul vieții, în comparație cu mai puțin de o cincime în cazul populației generale; tulburările de anxietate „afectează peste o treime dintre persoanele cu SM"; şi că tulburarea bipolară apare la 13% dintre bolnavii de SM şi la mai puțin de 5% dintre cei fără SM. „Summary of Evidence-Based Guideline for Patients and Their Families: Emotional Disorders in People with Multiple Sclerosis", American Academy of Neurology, www.aan.com/Guidelines/ Home/Get GuidelineContent/630 (accesat pe 3 iulie 2017).

2. A. Unterman, J.S. Nolte, M. Boaz, et al., „Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-analysis", Seminars in Arthritis and Rheumatism 41, nr. 1 (14 august 2011), 1-11. Inițial, acest studiu a fost publicat online pe 20 octombrie 2010. Cercetătorii au efectuat o metaanaliză a 17 studii separate care s-au ocupat în total de 5057 de pacienți cu lupus eritematos sistemic, cu scopul de a examina în mod cuprinzător legătura dintre lupus şi tulburările neuropsihiatrice. Mult mai devreme, într-un studiu din 2001, a fost observată o corelație puternică între lupus şi tulburările neuropsihiatrice la 46 de pacienți: H. Ainiala, J. Loukkola, J. Peltola, et al., „The Prevalence of

Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus", Neurology 57, nr. 3 (August 2001), 496-500. În 2015, cercetătorii au prezentat o analiză actualizată a studiilor care arăta o legătură între bolile autoimune şi simptomele neuropsihiatrice: R. Sankowski, S. Mader şi S. I. Valdés-Ferrer, „Systemic Inflammation and the Brain: Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration", Frontiers in Cellular Neuroscience 9 (Februarie 2015), 1-20.

3. Y. Shoenfeld, O. Gendelman, S. Tiosano, et al., „High Proportions of Dementia Among SLE Patients: A Big Data Analysis", International Journal of Geriatric Psychiatry 33, nr. 3 (Martie 2018), 531-36.

4. M.E. Benros, B.L. Waltoft, M. Nordentoft, et al., „Autoimmune Diseases and Severe Infections as Risk Factors for Mood Disorders: A Nationwide Study", JAMA Psychiatry 70, nr. 8 (August 2013), 812-20. Aceste cercetări s-au desfăşurat între 1977 şi 2010 şi au analizat în total 3,56 milioane de cazuri.

5. I.E. Sommer, D.W. van Bekkum, H. Klein, et al., „Severe Chronic Psychosis after Allogeneic SCT from a Schizophrenic Sibling", Bone Marrow Transplant 50, nr. 1 (Ianuarie 2015), 153-54.

6. T. Miyaoka, R. Wake, S. Hashioka, et al., „Remission of Psychosis in Treatment-Resistant Schizophrenia following Bone Marrow Transplantation: A Case Report", Frontiers in Psychiatry 8, nr. 174 (Septembrie 2017), doi:10.3389/fpsyt.2017.00174.

7. Infecțiile care atacau direct creierul, cum ar fi meningita, erau şi ele excepții de la această regulă a creierului ca fiind privilegiat imunitar.

capitolul 1: Neurobiolog din întâmplare

1. Emily Underwood a relatat aceasta în articolul „This Woman May Know a Secret to Saving the Brain's Synapses", Science (18 august 2016), www.sciencemag.org/news/2016/08/woman-may-know-secret-saving-brain-s-synapses (accesat pe 29 octombrie 2017).

2. R. Douglas Fields, The Other Brain (New York: Simon & Schuster, 2011).

3. A. Nimmerjahn, F. Kirchhoff şi F. Helmchen, „Resting Microglial Cells Are Highly Dynamic Surveillants of Brain Parenchyma in Vivo", Science 308, nr. 5726 (27 mai 2005), 1314-18.

4. F. Ginhoux, M. Greter, M. Leboeuf, et al., „Fate Mapping Analysis Reveals That Adult Microglia Derive from Primitive Macrophages", Science 330, nr. 6005 (Noiembrie 2010), 841-45. În cartea lor recentă, Vladimir Maletic şi Charles Raison dezvăluie faptul că microgliile sunt prezente încă din primele momente ale dezvoltării neurale, înaintea altor celule gliale: „La drept vorbind, strămoşii microgliali au migrat din sacul gălbenuşului şi s-au alăturat dezvoltării tubului neural, precedând apariția predecesorilor

astrocite/oligoendrocite... Parteneriatul timpuriu dintre neuroni şi microglii demonstrează rolul lor cardinal în dezvoltarea creierului." Vladimir Maletic and Charles Raison, The New Mind-Body Science of Depression (New York: W. W. Norton, 2017), 263.

5. A. Laria, A.M. Lurati, M. Marrazza, et al., „The Macrophages in Rheumatic Diseases", Journal of Inflammation Research 9 (Februarie 2016), 1-11.

6. B. Stevens, N.J. Allen, L.E. Vasquez, et al., „The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination", Cell 131, nr. 6 (14 decembrie 2007), 1164-78.

capitolul 2: trei metri într-o fântână de zece

1. Pe blogul ei, Brain Pickings, Maria Popova vorbeşte despre un citat din scrierile despre depresie ale lui Vincent van Gogh într-un eseu intitulat: „What Depression Is Really Like", www.brain pickings.org/2016/02/09/depression-william-styron-darkness-visible/ (accesat pe 15 noiembrie 2017).

2. William Styron, Darkness Visible (New York: Random House, 1990), 36-37.

3. William Styron, Darkness Visible (New York: Random House, 1990), 37.

4. Ibid.

5. Matt Simon, „Fantastically Wrong: The Theory of the Wandering Wombs That Drove Women to Madness”, Wired, 7 mai 2014, www.wired.com/2014/05/ fantastically-wrong-wandering-womb/ (accesat pe 29 noiembrie 2017). Simon s-a inspirat din eseul lui Helen King „Once Upon a Text: Hysteria from Hippocrates”, care apare în cartea Hysteria Beyond Freud de Sander L. Gilman, Helen King, Roy Porter, G.S. Rousseau şi Elaine Showalter (Berkeley: University of California Press, 1993).

6. Thomas Insel, „Transforming Diagnosis”, National Institute of Mental Health (29 aprilie 2013), www.nimh.nih.gov/ about/directors/thomas-insel/blog/2013/transforming-diagnosis.shtml (accesat pe 9 octombrie 2017).

capitolul 3: Activări benigne în creier

1. B. Stevens, B.A. Barres, N.J. Allen, et al., „The Classical Complement Cascade Mediates CNS Synapse Elimination”, Cell 131, nr. 6 (Decembrie 2007), 1164-78; G.R. Howell, D.G. Macalinao, G.L. Sousa, et al., „Molecular Clustering Identifies Complement and Endothelin Induction as Early Events in a Mouse Model of Glaucoma”, Journal of Clinical Investigation 121, nr. 4 (Aprilie 2011), 1429-44.

2. D.P. Schafer, E.K. Lehrman, A.G. Kautzman, et al., „Microglia Sculpt Postnatal Neural Circuits in an Activity and Complement-Dependent Manner”, Neuron 74, nr. 4 (Mai 2012), 691-705.

3. R.C. Paolicelli, G.Bolasco, F.Pagani, et al., „Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development”, Science 333, nr. 6048 (9 septembrie 2011), 1456-58.

4. Lisa Bain, Noam I. Keren şi Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 18.

5. A. Miyamoto, H. Wake, W. Ishikawa, et al., „Microglia Contact Induces Synapse Formation in Developing Somatosensory Cortex”, Nature Communications (25 august 2016), 12540.

6. S.J. Yu, J.W. VanRyzin, M. Perez-Pouchoulen, et al., „Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats”, eNeuro 3, nr. 6 (Noiembrie – Decembrie 2016), dx.doi.org/10.1523/ENEURO.0297-16.2016.

7. B. Stevens, S. Hong, B.A. Barres, et al., „Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models”, Science 352, nr. 6286 (Mai 2016), 712-16.

8. Emily Underwood, „This Woman May Know a Secret to Saving the Brain’s Synapses”, Science (August 18, 2016), www.sciencemag.org/news/2016/08/woman-may-know-secret-saving-brain-s-synapses (accesat pe 19 octombrie 2017).

9. M.L. MacDonald, J. Alhassan, J.T. Newman, et al., „Selective Loss of Smaller Spines in Schizophrenia”, American Journal of Psychiatry 174, nr. 6 (1 iunie 2017),

586-94; D.A. Lewis, S.J. Dienel şi H.H. Bazmi, „Development of Transcripts Regulating Dendritic Spines in Layer 3 Pyramidal Cells of the Monkey Prefrontal Cortex: Implications for the Pathogenesis of Schizophrenia", Neurobiology of Disease 105 (Septembrie 2017), 132-41.

10. A. Sekar, R. Bialas, H. de Rivera, et al. „Schizophrenia Risk from Complex Variation of Complement Component 4", Nature 530, nr. 7589 (2016), 177-83; Lisa Bain, Noam I. Keren şi Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuro-inflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 19-34.

capitolul 4: Celule microgliale pretutindeni

1. J.E. Lin, T.C. Neylan, E. Epel, et al., „Association of Childhood Adversity and Adulthood Trauma with C-Reactive Protein: A Cross-Sectional Population-Based Study", Brain, Behavior, and Immunity 53 (Martie 2016), 105-12.

2. B. Labonté, M. Suderman, G. Maussion, et al., „Genome-Wide Epigenetic Regulation by Early Life Trauma", Archives of General Psychiatry 69, nr. 7 (Iulie 2012), 722-31; S. E. Romens, J. McDonald, J. Svaren, et al., „Associations Between Early Life Stress and Gene Methylation in Children", Child Development 86, nr. 1 (Ianuarie/Februarie 2015); M.J. Meaney şi M. Szyf, „Environmental Programming of Stress Responses Through DNA Methylation: Life at the Interface Between a Dynamic Environment and a Fixed Genome", Dialogues, Clinical

Neuroscience 7, nr. 2 (2005), 103-23; şi M. Suderman, P.O. McGowan, A. Sasaki, et al., „Conserved Epigenetic Sensitivity to Early Life Experience in the Rat and Human Hippocampus”, Proceedings of the National Academy of Sciences 109, supl. 2 (16 octombrie 2012), 17266-72.

3. N. Weder, H. Zhang, K. Jensen, et al., „Child Abuse, Depression, and Methylation in Genes Involved with Stress, Neural Plasticity, and Brain Circuitry”, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 53, nr. 4 (Aprilie 2014), 417-24.

4. S.R. Dube, D. Fairweather, W.S. Pearson, et al., „Cumulative Childhood Stress and Autoimmune Diseases in Adults”, Psychosomatic Medicine 71, nr. 2 (Februarie 2009), 243-50; M. Dong, W.H. Giles, V.J. Felitti, et al., „Insights into Causal Pathways for Ischemic Heart Disease: Adverse Childhood Experiences Study”, Circulation 110, nr. 13 (28 septembrie 2004), 1761-66; D.W. Brown, R.F. Anda, V.J. Felitti, et al., „Adverse Childhood Experiences Are Associated with the Risk of Lung Cancer: A Prospective Cohort Study”, BioMed Central Public Health (19 ianuarie 2010), 20; şi R.D. Goodwin şi M.B. Stein, „Association Between Childhood Trauma and Physical Disorders Among Adults in the United States”, Psychological Medicine 34, nr. 3 (Aprilie 2004), 509-20. Pentru mai multe detalii despre relația dintre scorurile EAC şi boală, vezi www.cdc.gov/ace/outcomes.htm. B. Z. Yang, H. Zhang, G. Wenjing, et al., „Child Abuse and Epigenetic Mechanisms of Disease Risk”, American Journal of Preventive Medicine 44, nr. 2 (Februarie 2013), 101-17.

5. D.P. Chapman, C.L. Whitfield, V.J. Felitti, et al., „Adverse Childhood Experiences and the Risk of Depressive Disorders in Adulthood”, Journal of Affective Disorders 82, nr. 2 (15 octombrie 2004), 217-25.

6. M.A. Sheridan, N.A. Fox, C.H. Zeanah, et al., „Variation in Neural Development as a Result of Exposure to Institutionalization Early in Childhood”, Proceedings of the National Academy of Sciences 109, nr. 32 (7 august 2012), 12927-32.

7. L. Schmaal, D. J. Veltman, T.M. van Erp, et al., „Subcortical Brain Alterations in Major Depressive Disorder: Findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group”, Molecular Psychiatry 21, nr. 6 (Iunie 2016), 806-12.

8. R. J. Herringa, R. M. Birn, P. L. Ruttle, et al., „Childhood Maltreatment Is Associated with Altered Fear Circuitry and Increased Internalizing Symptoms by Late Adolescence”, Proceedings of the National Academy of Sciences 110, nr. 47 (19 noiembrie 2013), 19119-24; E. R. Edmiston, F. Wang, C. M. Mazure, et al., „Corticostriatal-Limbic Gray Matter Morphology in Adolescents with Self-Reported Exposure to Childhood Maltreatment”, Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 165, nr. 12 (Decembrie 2011), 1069-77; şi J. Czerniawski şi J. F. Guzowski, „Acute Neuroinflammation Impairs Context Discrimination Memory and Disrupts Pattern Separation Processes In Hippocampus”, Journal of Neuroscience 34, nr. 37 (10 septembrie 2014), 12470-80.

9. R. Haapakoski, J. Mathieu, K. P. Ebmeier, et al., „Cumulative Meta-Analysis of Interleukins 6 and Iβ, Tumour Necrosis Factor α and C-Reactive Protein in Patients with Major Depressive Disorder”, Brain, Behavior, and Immunity 49 (Octombrie 2015), 206-15; şi M. S. Cepeda, P. Stang şi R. Makadia, „Depression Is Associated with High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results from the 2007-2012 National Health and

Nutrition Examination Surveys", Journal of Clinical Psychiatry 77, nr. 12 (Decembrie 2016), 1666-71.

10. Lisa Bain, Noam I. Keren şi M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 34.

11. G. M. Khandaker, R. M. Pearson, P. B. Jones, et al., „Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood with Depression and Psychosis in Young Adult Life: A Population-Based Longitudinal Study", JAMA Psychiatry 71, nr. 10 (Octombrie 2014), 1121-28.

12. R.N. Spengler, V. Fasick, S. Samankan, et al., „The Hippocampus and TNF: Common Links Between Chronic Pain and Depression", Neuroscience & Behavioral Review 53 (Iunie 2015), 139-59.

13. E. Brietzke, L. Sterts, B.S. Fernandes, et al., „Comparison of Cytokine Levels in Depressed, Manic and Euthymic Patients with Bipolar Disorder", Journal of Affective Disorders 116, nr. 3 (August 2009), 214-17; H. Yamamori, T. Ishima, Y. Yasuda, et al., „Assessment of a Multi-Assay Biological Diagnostic Test for Mood Disorders in a Japanese Population", Neuroscience Letters 612 (26 ianuarie 2016), 167-71; F. Dickerson, E. Katsafanas, L. A. Schweinfurth, et al., „Immune Alterations in Acute Bipolar Depression", Acta Psychiatrica Scandinavica 132, nr. 3 (Septembrie 2015), 204-10.

14. R. Hou, M. Garner, C. Holmes, et al., „Peripheral Inflammatory Cytokines and Immune Balance in Generalised Anxiety Disorder: Case-Controlled Study", Brain, Behavior, and Immunity 62 (Mai 2017), 212-18; H. Engler, P. Brendt, J. Wischermann, et al., „Selective

Increase of Cerebrospinal Fluid IL-6 During Experimental Systemic Inflammation in Humans: Association with Depressive Symptoms", Molecular Psychiatry 22 (Octombrie 2017), 1448-54; A.H. Miller şi C.L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target", Nature Reviews: Immunology 16 (Decembrie 2015), 22-34; M.B. Howren, D.M. Lamkin şi J. Suls, „Associations of Depression with C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis", Psychosomatic Medicine 71, nr. 2 (Februarie 2009), 171-86; Y. Dowlati, N. Herrmann, W. Swardfager, et al., „A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression", Biological Psychiatry 67 nr. 5 (1 martie 2010), 446-57; Lisa Bain, Noam I. Keren şi Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 25.

15. F. P. Hartwig, M. C. Borges, B. L. Horta, et al., „Inflammatory Biomarkers and Risk of Schizophrenia: A 2-Sample Mendelian Randomization Study", JAMA Psychiatry 74, nr. 12 (Decembrie 2017), 1226-33.

16. C.L. Raison, C.A. Lowry, G.A.W. Rook, „Inflammation, Sanitation and Consternation: Loss of Contact with Co-Evolved, Tolerogenic Micro-Organisms and the Pathophysiology and Treatment of Major Depression", Archives of General Psychiatry 67, nr. 12 (Decembrie 2010), 1211-24.

17. F. Dickerson, H. C. Wilcox, M. Adamos, et al., „Suicide Attempts and Markers of Immune Response in Individuals with Serious Mental Illness", Journal of Psychiatric Research 87 (Aprilie 2017), 37-43; F. Dickerson, M. Adamos, E. Katsafanas, et al., „The Association Between Immune Markers and Recent Suicide Attempts in Patients with

Serious Mental Illness: A Pilot Study", Psychiatry Research 255 (Septembrie 2017), 8-12.

18. Moises Velasquez-Manoff, „When the Body Attacks the Mind", The Atlantic (iulie/august 2016), www.theatlantic.com/ magazine/archive/2016/07/when-the-body-attacks-the-mind/485564/ (accesat pe 12 octombrie 2017).

19. G.B. Choi, Y. S. Yim, H. Wong, et al., „The Maternal Interleukin-17a Pathway in Mice Promotes Autism-Like Phenotypes in Offspring", Science 351, nr. 6276 (26 februarie 2016), 933-39.

20. T. Kreisel, M.G. Frank, T. Licht, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesis", Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699-709.

21. Ibid.

22. G. Singhal şi B.T. Baune, „Microglia: An Interface Between the Loss of Neuroplasticity and Depression", Frontiers in Cellular Neuroscience 11 (8 septembrie 2017), 270.

23. E. Setiawan, A.A. Wilson, R. Mizrahi, et al., „Role of Translocator Protein Density, a Marker of Neuroinflammation, in the Brain During Major Depressive Episodes", JAMA Psychiatry 72, nr. 3 (Martie 2015), 268-75.

24. S. Attwells, E. Setiawan, A.A. Wilson, et al., „Inflammation in the Neurocircuitry of ObsessiveCompulsive Disorder", JAMA Psychiatry 74, nr. 8 (August 2017), 833-40.

25. A. R. Bialas, J. Presumey, A. Das, et al., „Microglia-Dependent Synapse Loss in Type 1 Interferon-Mediated Lupus”, Nature 546, nr. 7659 (22 iunie 2017), 539-43.

26. C.F. Lucchinetti, F.G. Bogdan, B.F. Popescu, et al., „Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis”, New England Journal of Medicine 365, nr. 23 (8 decembrie 2011), 2188-97; R. Sankowski, S. Mader şi S.I. Valdes-Ferrer, „Systemic Inflammation and the Brain: Novel Roles of Genetic, Molecular, and Environmental Cues as Drivers of Neurodegeneration”, Frontiers in Cellular Neuroscience 9 (2 februarie 2015), 28.

27. D.R. van Langenberg, G.W. Yelland, S.R. Robinson, et al., „Cognitive Impairment in Crohn’s Disease Is Associated with Systemic Inflammation, Symptom Burden and Sleep Disturbance”, United European Gastroenterology Journal 5, nr. 4 (Iunie 2017), 579-87.

28. Ibid. Nota autorilor studiului: „Deşi bazele acestui efect nu sunt înțelese pe deplin, experimentele pe rozătoare au arătat că inflamația colonului are drept rezultat o creştere a activității inflamatorii în microgliile din hipocamp, ceea ce cauzează o deteriorare profundă a răspunsurilor post-sinaptice. Dacă astfel de diminuări ale sensibilității de răspuns survin la oamenii cu boala celiacă, acestea ar putea explica cu uşurință timpii mai mari de răspuns observați în studiul de față.” Vezi şi K. Riazi, M.A. Galic, A.C. Kentner, et al., „Microglia-Dependent Alteration of Gluamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus During Peripheral Inflammation”, Journal of Neuroscience 35, nr. 12 (25 martie 2015), 4942-52.

29. Virginia Hughes, „Brain Imaging Study Points to Microglia as Autism Biomarker”, Spectrum, 10 ianuarie

2013, spectrumnews.org/news/brain-imaging-study-points-to-microglia-as-autism-biomarker/ (accesat pe 12 octombrie 2017); şi J.L. Frost şi D.P. Schafer, „Microglia: Architects of the Developing Nervous System”, Trends in Cell Biology 26, nr. 8 (1 august 2016), 587-96.

30. S. Katsuaki, G. Sugihara, Y. Ouchi, et al., „Microglial Activation in Young Adults with Autism Spectrum Disorder”, JAMA Psychiatry 70, nr. 1 (Ianuarie 2013); Y. Mizoguchi şi A. Monji, „Microglial Intracellular Ca2+ Signaling in Synaptic Development and Its Alterations in Neurodevelopmental Disorders”, Frontiers in Cellular Neuroscience 11 (17 martie 2017), 69; şi S. Gupta, S.E. Ellis, F.N. Ashar, et al., „Transcriptome Analysis Reveals Dysregulation of Innate Immune Response Genes and Neuronal Activity-Dependent Genes in Autism”, Nature Communications 5 (Decembrie 2014), 5748.

31. S.R. Subramaniam şi H.J. Federoff, „Targeting Microglial Activation States as a Therapeutic Avenue in Parkinson’s Disease”, Frontiers in Aging Neuroscience 9 (Iunie 2017), 176.

32. M.J. Vasek, C. Garber, D. Dorsey, et al., „A Complement-Microglial Axis Drives Synapse Loss during Virus-Induced Memory Impairment”, Nature 534, nr. 7608 (Iunie 2016), 538-43.

33. W.W. Eaton, M.G. Pedersen, P.R. Nielsen, et al., „Autoimmune Diseases, Bipolar Disorder, and Non-Affective Psychosis”, Bipolar Disorders 12, nr. 6 (Septembrie 2010), 638-46.

34. J. Euesden, A. Danese, C.M. Lewis, et al., „A Bidirectional Relationship Between Depression and the

Autoimmune Disorders: New Perspectives from the National Child Development Study", PLOS One 12, nr. 3 (6 martie 2017), e0173015.

35. Thomas Kuhn, filosof al ştiinţei din secolul XX, s-a referit la acest decalaj dintre descoperirea ştiinţifică şi o schimbare de paradigmă care are loc în înţelegerea ştiinţifică a „ştiinţei normale". Astfel, Kuhn a argumentat că ştiinţa are o natură conservatoare, nefiind dispusă să abandoneze idei fără dovezi convingătoare. Majoritatea covârşitoare a oamenilor de ştiinţă acceptă o singură ideologie ştiinţifică în calitate de punct de pornire de la care să-şi formeze propriul lor punct de vedere – cărarea de pe care vizualizează întregul peisaj ştiinţific – până în punctul în care nu pot răsturna acea ideologie, chiar dacă cercetările încep să arate că îi duce pe un drum greşit.

capitolul 5: O punte către creier

1. Matt Haig, „Kurt Cobain Was Not a 'Tortured Genius,' He Had an Illness", The Telegraph, 5 aprilie 2015. În acest articol, Haig scrie: „Neuroştiinţa este o ştiinţă aflată în faza copilăriei, având abia un secol vechime, iar înţelegerea noastră ştiinţifică a creierului nu e nici pe departe aşa cum ne-ar plăcea să fie. Ştim mai multe despre sateliţii lui Jupiter, decât despre ce se află înăuntrul craniilor noastre." Puteţi citi acest articol excelent aici: www.telegraph.co.uk/men/ thinking-man/11515605/Kurt-Cobain-was-not-a-tortured-genius-he-had-an-illness.html (accesat pe 5 noiembrie 2017).

2. J. Kipnis, H. Cohen, M. Cardon, et al., „T-Cell Deficiency Leads to Cognitive Dysfunction: Implications for Therapeutic Vaccination of Schizophrenia and Psychiatric Conditions", Proceedings of the National Academy of Sciences 101, nr. 21 (Mai 2004), 8180-85.

3. I. Shaked, Z. Porat, R. Gersner, et al., „Early Activation of Microglia as Antigen-Presenting Cells Correlates with T Cell-Mediated Protection and Repair of the Injured Central Nervous System", Journal of Neuroimmunology 146, nr. 1-2 (Ianuarie 2004), 84-93.

4. N. C. Derecki, A. N. Cardani, C. H. Yang, et al., „Regulation of Learning and Memory by Meningeal Immunity: A Key Role for IL-4", Journal of Experimental Medicine 207, nr. 5 (Mai 2010), 1067-80. Anterior, în 2006, Kipnis mai publicase un articol în care investiga dacă era posibil, ținând cont de dovezile tot mai multe care sugerau că bolile neurodegenerative ale sistemului nervos central erau, de asemenea, asociate cu inflamația, ca toate bolile neurodegenerative să fie chiar asociate cu imunitatea anormală. M. Schwartz, O. Butovsky şi J. Kipnis, „Does Inflammation in an Autoimmune Disease Differ from Inflammation in Neurodegenerative Diseases? Possible Implications for Therapy", Journal of Neuroimmune Pharmacology 1, nr. 1 (Martie 2006), 4-10.

5. Aceste experimente au avut loc într-un interval de câteva luni şi abia după încercări multiple şi după ce au folosit în mod repetat substanțe de contrast pentru vasele limfatice, membrii echipei şi-au dat seama că acestea erau într-adevăr vase limfatice.

6. În această secțiune folosesc termenul „markeri”; totuşi, Kipnis şi colegii săi folosesc termenul „reactivi” cu referire la aceşti markeri.

7. Jonathan Kipnis, „The Seventh Sense”, Scientific American, August 2018, 29-35. A. Louveau, I. Smirnov, J. Keyes, et al., „Structural and Functional Features of Central Nervous System Lymphatics”, Nature 523, nr. 7560 (16 iulie 2015), 337-41.

8. M. Absinta, S.K. Ha, G. Nair, et al., „Human and Nonhuman Primate Meninges Harbor Lymphatic Vessels That Can Be Visualized Noninvasively by MRI”, eLife 6 (3 octombrie 2017), e29738. Cercetătorii au reuşit să demonstreze că aceste vase limfatice erau prezente atât în creierele de maimuțe, cât şi în cele umane.

9. N. Lou, T. Takano, Y. Pei, et al., „Purinergic Receptor P2RY12-Dependent Microglial Closure of the Injured Blood-Brain Barrier”, Proceedings of the National Academy of Sciences 113, nr. 4 (Ianuarie 26, 2016), 1074-79.

10. A. Louveau, B.A. Plog, S. Antila, et al., „Understanding the Functions and Relationships of the Glymphatic System and Meningeal Lymphatics”, Journal of Clinical Investigation 127, nr. 9 (Septembrie 2017), 3210-19.

capitolul 6: „Nu par să existe soluţii noi”

1. R. Mojtabai, M. Olfson şi B. Han, „National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults”, Pediatrics 138, nr. 6 (Decembrie 2016), e20161878.

2. J. Breslau, S. E. Gilman, B. D. Stein, et al., „Sex Differences in Recent First-Onset Depression in an Epidemiological Sample of Adolescents”, Translational Psychiatry 7, nr. 5 (Mai 2017), e1139.

3. Ibid.

4. „Major Depression: Prevalence of Major Depressive Episode Among Adolescents”, National Institute of Mental Health, www.nimh.nih.gov/health/statistics/prevalence/major-depression-among-adolescents.shtml (accesat pe 6 noiembrie 2017).

5. „Rising Mental Health Issues Facing Our Children, in Five Charts”, The Atlantic, 2014, www.theatlantic.com/sponsored/athena-where-does-it-hurt/ (accesat pe 6 noiembrie 2017).

6. Ibid.

7. G. Plemmons, „Trends in Suicidality and Serious Self-Harm for Children 5-17 Years at 32 U.S. Children’s Hospitals, 2008-2015”, prezentat pe 7 mai 2017 la Întrunirea Societăților Pediatrice Universitare din San

Francisco. Statele Unite nu sunt nici pe departe singure în această tendință. Astfel, în ultimii şase ani, în Canada, s-a produs o creştere cu o treime a vizitelor la secțiile de urgențe pentru copii şi adolescenți care prezentau probleme de sănătate mintală şi adicție. S. Gandhi, M. Chiu, K. Lam, et al., „Mental Health Service Use Among Children and Youth in Ontario: Population-Based Trends over Time", Canadian Journal of Psychiatry 61, nr. 2 (Februarie 2016), 119-24. Doar în ultimii cinci ani, tentativele de sinucidere în rândul adolescenților au crescut cu 23%, iar numărul adolescenților cu vârste între 13 şi 18 ani care s-au sinucis a crescut cu 31%. J. M. Twenge, T. E. Joiner, M. L. Rogers, et al., „Increases in Depressive Symptoms, Suicide-Related Outcomes, Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time", Clinical Psychological Science (publicat online pe 14 noiembrie 2017), 1-15. De asemenea, sinuciderea a devenit a doua cauză principală a decesului printre generațiile Y (milenialii) şi iGen, cu vârste între 15 şi 34 de ani. „Suicide Is a Leading Cause of Death in the United States", National Institute of Mental Health, www.nimh.nih.gov/health/statistics/suicide/index.shtml#part_154968 (accesat pe 6 noiembrie 2017).

8. A. Case şi A. Deaton, „Rising Morbidity and Mortality in Midlife Among White Non-Hispanic Americans in the 21st Century", Proceedings of the National Academy of Sciences 112, nr. 49 (Decembrie 2015), 15078-83. La persoanele de vârstă mijlocie, creşterea cazurilor de depresie, sinucideri şi supradoze de droguri au cauzat o sporire a mortalității, scriu aceşti doi cercetători de la Princeton: „Articolul de față demonstrează o creştere marcată a mortalității din toate cauzele în rândul bărbaților şi femeilor de vârstă mijlocie, albi, non-hispanici, din Statele Unite, între 1999 şi 2013.

Această schimbare a inversat decenii de progres în privința mortalității şi a fost unică pentru Statele Unite; în niciuna dintre țările bogate nu a avut loc o asemenea răsturnare... Declinurile auto-raportate în materie de sănătate fizică, sănătate mintală şi capacitate de a desfăşura activități legate de traiul zilnic, precum şi creşteri ale durerii cronice şi incapacității de a munci, alături de deteriorările măsurate clinic ale funcționării ficatului, toate arată suferința tot mai mare a acestei populații... Dacă valorile mortalității populației albe cu vârsta cuprinsă între 45 şi 54 de ani s-ar fi menținut la nivelul din 1998, în perioada 1999-2013 ar fi fost evitate 96 000 de decese (7 000 doar în 2013). Dacă aceste valori ar fi continuat să scadă cu rata din perioada anterioară (1979 – 1998), în perioada 1999 – 2013 ar fi fost evitate o jumătate de milion de decese. Declinuri concurente ale sănătății fizice, sănătății mintale şi capacității de a munci, creşteri ale raportărilor privind durerile şi valori deteriorate ale funcției hepatice, toate arată spre o suferință crescândă în perioada vârstei mijlocii." Astăzi, tulburarea majoră de depresie este cea mai des întâlnită formă de dizabilitate pe plan mondial. „Data on Behavioral Health in the United States", American Psychological Association, www.apa.org/helpcenter/ data-behavioral-health.aspx (accesat pe 6 noiembrie 2017). Bineînțeles, incidențele crescânde ale tulburărilor de sănătate mentală nu sunt doar o problemă americană: tulburările depresive majore se numără printre primele zece cauze de deteriorare a sănătății în toate țările lumii, exceptând patru dintre acestea. C.J.L. Murray şi A. D. Lopez, „Measuring Global Health: Motivation and Evolution of the Global Burden of Disease Study", Lancet 390, nr. 10100 (16 septembrie 2017), 1460-64. În Anglia, în orice moment dat, o şesime din populația cu vârste între 16 şi 64 de ani are o problemă de sănătate mintală diagnosticată. David Brown şi Nick Triggle, „Mental

Health: 10 Charts on the Scale of the Problem", BBC News, 30 septembrie 2017, www.bbc.com/news/health-41125009 (accesat pe 6 noiembrie 2017). Iar în 2016, 1,1 miliarde de oameni din toată lumea trăiau cu tulburări psihologice şi psihiatrice şi cu probleme legate de abuzul de substanțe.

9. J. A. Phillips, A.V. Robin, C.N. Nugent, et al., „Understanding Recent Changes in Suicide Rates Among the Middle-aged: Period or Cohort Effects?" Public Health Report 125, nr. 5 (Septembrie – Octombrie 2010), 680-88. Potrivit Centrului pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor (CDC), în 2015, sinuciderea a fost a zecea cauză de deces în Statele Unite, anual pierzându-şi viața în acest mod 44 000 de oameni. Sau, altfel spus, peste 100 de americani se sinucid în fiecare zi. Vezi reportajul radio al reporterului Jack Rodolico, „Heorin Diaries", difuzat în cadrul emisiunii Reveal pe 26 octombrie 2017, care a prezentat statisticile recente privind morțile cauzate de consumul de heroină şi opioide în Statele Unite, www.revealnews.org/episodes/heroin-diaries/ (accesat pe 6 decembrie 2017).

10. Ibid.

capitolul 7: O epidemie modernă de tulburări cerebrale

1. S. Gagneux, „Host-Pathogen Coevolution in Human Tuberculosis", Philosophical Translations of the Royal Society of London, Biological Sciences 364, nr. 159 (19 martie 2012), 850-59.

2. G.M. Slavich and M.R. Irwin, „From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression”, Psychological Bulletin 140, nr. 3 (Mai 2014), 774-815.

3. Dr. Jonathan Kipnis a investigat legătura dintre sistemul imunitar şi comportamentul social. El a formulat ipoteza potrivit căreia, din perspectivă evoluționistă, pe măsură ce oamenii au devenit mai sociali, au început să genereze un răspuns imunitar mai puternic, mai robust pentru a rezista în fața tuturor patogenilor contagioşi pe care şi-i transmit unii altora când sunt în proximitate strânsă. Aceasta a slujit unui imperativ biologic: bărbații şi femeile aveau nevoie să socializeze şi să formeze legături pentru a avea copii şi a permite speciei umane să meargă mai departe. În mod ingenios, creierele noastre şi microbii au evoluat într-o manieră care să ne permită să fim mai sociali, pe de o parte, dar şi mai protejați față de patogeni, pe de alta – crescându-ne răspunsul general cotidian prin citokine la microbi şi patogeni, astfel încât să putem supraviețui aflându-ne preponderent în situații sociale în majoritatea timpului, să ne îndrăgostim şi/sau să ne lăsăm în seama dorințelor sexuale şi să avem cât mai mulți copii. (Acest nivel de bază crescut al răspunsului imunitar inflamator este foarte diferit de mult mai popularizata „furtună de citokine” pe care o întâlnim în timpuri de boală sau ca răspuns la pericole şi în situații de depresie.) Aceasta înseamnă că un răspuns imunitar prea scăzut poate fi de asemenea problematic. De exemplu, Kipnis a descoperit recent că, atunci când elimini anumite mesaje ale citokinelor din spațiile meningeale, şoarecii îşi pierd în întregime sociabilitatea. Se schimbă tipare ale circuitisticii neurale din regiunea lobilor frontali ai creierului, o zonă responsabilă pentru personalitate şi comportamentele cotidiene. Acestea s-au dovedit a fi

similare schimbărilor de circuitistică pe care le întâlnim la persoanele cu autism. Mesajele pe care sistemul imunitar al corpului le trimite către creier trebuie să fie într-o gamă normală perfect definită: nu pot fi nici prea multe, dar nici prea puține. Creierul trebuie să le primească exact aşa cum trebuie – iar patogenii ne-au ajutat, de-a lungul multor secole, să ne dăm seama cum să facem aceasta. În opinia lui Kipnis: „O parte din personalitatea noastră s-ar putea să fie dictată de fapt de sistemul nostru imunitar." A. J. Filiano, Y. Xu, N. J. Tustison, et al., „Unexpected Role of Interferon-γ in Regulating Neuronal Connectivity and Social Behaviour", Nature 535, nr. 7612 (12 iulie 2016), 425-29.

4. L.L. Williamson, E.A. McKenney, Z.E. Holzknecht, et al., „Got Worms? Perinatal Exposure to Helminths Prevents Persistent Immune Sensitization and Cognitive Dysfunction Induced by Early-Life Infection", Brain, Behavior, and Immunity 51 (Ianuarie 2016), 14-28.

5. Pentru mai multe informații pe acest subiect, vezi cartea mea The Autoimmune Epidemic: Bodies Gone Haywire in a World out of Balance (New York: Touchstone, 2008).

6. C.L. Raison and A.H. Miller, „Pathogen-Host Defense in the Evolution of Depression: Insights into Epidemiology, Genetics, Bioregional Differences and Female Preponderance", Neuropsychopharmacology 42, nr. 1 (Ianuarie 2017), 5-27.

7. M.G. Frank, L.K. Fonken, S.D. Dolzani, et al., „Immunization With Mycobacterium Vaccae Induces an Anti-Inflammatory Milieu in the CNS: Attenuation of Stress Induced Microglial Priming, Alarming and Anxiety-Like Behavior", Brain, Behavior, and Immunity 73 (Octombrie 2018), 352-63.

8. A.H. Miller and C.L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target”, Nature Reviews: Immunology 16 (Ianuarie 2016), 22-34.

9. Puteți afla mai multe despre modul în care genele care influențează depresia au întărit totodată şi sistemele imunitare ale strămoşilor noştri din articolul lui Brian Gabriel „The Evolutionary Advantage of Depression”, The Atlantic, 2 octombrie 2012.

10. Editorialul recent al lui Ian Black, „The Boys Are Not All Right”, publicat în New York Times pe 21 februarie 2018, nu abordează direct efectul factorilor de stres social asupra creierului masculin în dezvoltare; totuşi, Black argumentează cu tărie că atacurile armate din şcoli din zilele noastre sunt un semn că tinerii bărbați de astăzi nu sunt OK, că sunt prizonieri ai „aceluiaşi model sufocant şi perimat al masculinității, în care forța este măsura bărbăției, în care nu poți fi vulnerabil fără a fi emasculat şi în care a fi bărbat înseamnă să deții puterea asupra altora”. Aceasta, cuplată cu o incapacitate de a înțelege cum să-ți exprimi durerea, teama, vulnerabilitatea sau tandrețea, îi lasă pe bărbați în situația de a avea de ales între retragere în sine şi furie. După părerea mea, acesta este cu siguranță un factor de stres social asupra creierelor în dezvoltare ale băieților.

11. Această concluzie se bazează pe conversația mea cu Jane Stevens, fondatoare şi editoare a ACEsTooHigh şi ACEsConnection, website-uri de ştiri finanțate de Fundația Robert Wood Johnson. Pe 11 noiembrie 2017, Stevens, expert în experiențe adverse ale copilăriei renumit pe plan mondial, mi-a confirmat că utilizarea rețelelor de socializare este acum considerată o experiență adversă a copilăriei.

12. R. Mojtabai, M. Olfson, şi B. Han, „National Trends in the Prevalence and Treatment of Depression in Adolescents and Young Adults”, Pediatrics 138, nr. 6 (Decembrie 2016), e20161878.

13. E. Kross, P. Verduyn, E. Demiralp, et al., „Facebook Use Predicts Declines in Subjective Well-Being in Young Adults”, PLOS One 8, nr. 8 (August 2013), e69841; Holly B. Shakya şi Nicholas A. Christakis, „A New, More Rigorous Study Confirms: The More You Use Facebook, the Worse You Feel”, Harvard Business Review, 10 aprilie 2017.

14. J. M. Twenge, T.E. Joiner, M.L. Rogers, et al., „Increases in Depressive Symptoms, Suicide Rates Among U.S. Adolescents After 2010 and Links to Increased New Media Screen Time”, Clinical Psychological Science (publicat online pe 14 noiembrie 2017), 1-15.

15. Y. Kelly, A. Zilanawala, C. Booker, et. al., „Social Media Use and Adolescent Mental Health: Findings from the UK Millennium Cohort Study”, EClinicalMedicine (Decembrie 2018), 59-68.

16. Aaron Smith, „Record Shares of Americans Now Own Smartphones, Have Home Broadband”, Fact Tank, Pew Research Center, 12 ianuarie 2017, www.pewresearch.org/fact-tank/ 2017/01/12/evolution-of-technology/ (accesat pe 7 decembrie 2017).

17. Pew Research Center, „73% of Teens Have Access to a Smartphone; 15% Have Only a Basic Phone”, Amanda Lenhart, Teens, Social Media & Technology Overview 2015, 8 aprilie 2015, www.pewinternet.org/2015/04/09/teens-social-media-technology-2015/pi_2015-04-09_teensandtech_06/ (accesat pe 7 decembrie 2017).

18. J.M. Twenge, A.B. Cooper, T.E. Joiner, et al., „Age, Period, and Cohort Trends in Mood Disorder Indicators and Suicide-Related Outcomes in a Nationally Representative Dataset, 2005-2017”, Journal of Abnormal Psychology 128, nr. 3 (Aprilie 2019), 185-99.

capitolul 8: Transformarea creierului

1. Autorul acestor picturi este Greg Dunn, artist şi neurocercetător, care a constatat că tiparele ramificațiilor neuronale pe care le-a observat la microscop îi aminteau de principiile estetice ale artei asiatice. Dunn pictează în stilul sumi-e (tehnică laviu).

2. R. Masgrau, C. Guaza, R.M. Ransohoff, et al., „Should We Stop Saying ‘Glia’ and ‘Neuroinflammation’?” Trends in Molecular Medicine 23, nr. 6 (Iunie 2017), 486-500.

3. B.A. van der Kolk, H. Hodgdon, M. Gapen, et al., „A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD”, PLOS One 11, nr. 12 (Decembrie 2016), e0166752; F. Minder, A. Zuberer, D. Brandeis, et al., „Informant-Related Effects of Neurofeedback and Cognitive Training in Children with ADHD Including a Waiting Control Phase: A Randomized-Controlled Trial”, European Child & Adolescent Psychiatry 27, nr. 8 (August 2018), 1055-66; şi S. Banerjee şi C. Argáez, „Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines”, CADTH Rapid Response Reports, Canadian

Agency for Drugs and Technologies in Health (Noiembrie 2017).

4. D.M.A. Mehler, M.O. Sokunbi, I. Habes, et al., „Targeting the Affective Brain-A Randomized Controlled Trial of Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients with Depression”, Neuropsychopharmacology 43, nr. 13 (Decembrie 2018), 2578-85.

5. Y. Levkovitz, M. Isserles, F. Padberg, et al., „Effi and Safety of Deep Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depression: A Prospective Multicenter Randomized Controlled Trial”, World Psychiatry 14, nr. 1 (Februarie 2015), 64-73; M. A. Demitrack şi M. E. Thase, „Clinical Significance of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in the Treatment of Pharmacoresistant Depression: Synthesis of Recent Data”, Psychopharmacology Bulletin 42, nr. 2 (2009), 5-38; şi Y. Levkovitz, E. V. Harel, Y. Roth, et al., „Deep Transcranial Magnetic Stimulation Over the Prefrontal Cortex: Evaluation of Antidepressant and Cognitive Effects in Depressive Patients”, Brain Stimulation 2, nr. 4 (Octombrie 2009), 188-200.

6. T. Perera, M.S. George, G. Grammer, et al., „The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder”, Brain Stimulation 9, nr. 3 (Mai 2016), 336-46; A. Pascual-Leone, A. Valero-Cabre, J. Amengual, et al., „Transcranial Magnetic Stimulation in Basic and Clinical Neuroscience: A Comprehensive Review of Fundamental Principles and Novel Insights”, Neuroscience & Biobehavioral Reviews 83, nr. 17 (Decembrie 2017), 381-404.

7. A. Pascual-Leone, B. Rubio, M.D. Catala, et al., „Rapid-Rate Transcranial Magnetic Stimulation of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Drug-Resistant Depression”, Lancet 348, nr. 9022 (Iulie 1996), 233-37.

8. M.S. Kelly, A.J. OliveiraMaria, M. Bernstein, et al., „Initial Response to Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression Predicts Subsequent Response”, Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 29, nr. 2 (Primăvara 2017), 179-82. Pascual-Leone a mai constatat şi că răspunsul inițial pozitiv al pacientului la SMT poate prezice cât de mult ar putea beneficia pacientul în urma celor 14 – 30 de şedințe care alcătuiesc de regulă un curs de tratament. Până în 2017, s-au acumulat şi alte cercetări care demonstrau că SMT poate prezice în mod precis rețelele relevante în depresie, care la rândul lor ajută la vindecarea pacienților. M. J. Dubin, C. Liston, M. A. Avissar, et al., „Network-Guided Transcranial Magnetic Stimulation for Depression”, Current Behavioral Neuroscience Reports 4, nr. 1 (Martie 2017), 70-77.

9. A. Sartorius, L. Kranaster, C. Hoyer, et al., „Antidepressant Efficacy of Electroconvulsive Therapy Is Associated with a Reduction of the Innate Cellular Immune Activity in the Cerebrospinal Fluid in Patients with Depression”, World Journal of Biological Psychiatry 19, nr. 5 (August 2018), 379-89.

10. J.L. Kruse, E. Congdon, R. Olmstead, et al., „Inflammation and Improvement of Depression Following Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant

Depression”, Journal of Clinical Psychiatry 79, nr. 2 (Martie/Aprilie 2018).

11. N. Rimmerman, M. Abargil, L. Cohen, et al., „Microglia Mediate the Anti-Depressive Effects of Electroconvulsive Shock Therapy in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Stress”, Brain, Behavior, and Immunity 57, suppl. (Octombrie 2016), e20.

12. J.L. Gallant, A.G. Huth, W.A. de Heer, et al., „Natural Speech Reveals the Semantic Maps That Tile Human Cerebral Cortex”, Nature 532 (Aprilie 2016), 453-58. Tot în 2016, Proiectul Conectomului Uman a oferit de asemenea cercetătorilor cea mai cuprinzătoare hartă a cortexului cerebral alcătuită vreodată – delimitând 97 de noi subzone care apăreau structurate diferit în diverse perioade ale dezvoltării, precum şi în diferite boli. M.F. Glasser, T.S. Coalson, E.C. Robinson, et al., „A Multi-Modal Parcellation of Human Cerebral Cortex”, Nature 536, nr. 7615 (11 august 2016), 171-78.

13. Y. Kim, Z. Perova, M.M. Mirrione, et al., „Whole-Brain Mapping of Neuronal Activity in the Learned Helplessness Model of Depression”, Frontiers in Neural Circuits 10, nr. 3 (3 februarie 2016), eCollection 2016.

14. C. B. Young, T. Chen, J. Keller, et al., „Anhedonia and General Distress Show Dissociable Ventromedial Prefrontal Cortex Connectivity in Major Depressive Disorder”, Translational Psychiatry 6, nr. 5 (Mai 2016), e810.

15. R. Nusslock, E. Harmon-Jones, L.B. Alloy, et al., „Elevated Left Mid-Frontal Cortical Activity Prospectively Predicts Conversion to Bipolar 1 Disorder”, Journal of Abnormal Psychology 121, nr. 3 (August 2012), 592-601, şi

R. Nusslock, K. Walden şi E. Harmon-Jones, „Asymmetrical Frontal Cortical Activity Associated with Differential Risk for Mood and Anxiety Disorder Symptoms: An RDoC Perspective”, International Journal of Psychophysiology 98, nr. 2, pt. 2 (Noiembrie 2015), 249-61. Pascual-Leone a folosit imagistica cu rezonanță magnetică funcțională (IRMf) pentru a distinge patru subtipuri specifice de depresie, pornind de la locul în care apărea o conectivitate cerebrală disfuncțională. În opinia lui, gruparea pacienților pe această bază nu doar că a ajutat la stabilirea diagnosticului, dar şi la a prezice dacă pacienții vor răspunde la SMT. A. T. Drysdale, L. Grosenick, J. Downar, et al., „Resting-State Connectivity Biomarkers Define Neurophysiological Subtypes of Depression”, Nature Medicine 23, nr. 1 (Ianuarie 2017), 28-38. Cercetătorii au găsit diferențe specifice în regiunea limbică a creierului, precum şi în rețelele frontostriatale, o regiune a traseelor neurale care conectează regiunile lobului frontal cu ganglionii bazali, care mediază funcțiile motrice, cognitivă şi comportamentală în interiorul creierului. Alți cercetători au constatat că valorile neurofiziologice ale excitabilității corticale pot fi folosite ca un fel de biomarker pentru a prezice care pacienți vor beneficia cel mai mult în urma stimulării magnetice transcraniene, şi că schimbările excitabilității corticale erau legate de diferitele rezultate ale tratamentului prin SMT la pacienții cu tulburare depresivă majoră: B. Kobyashi, I. A. Cook, A. M. Hunter, et al., „Can Neurophysiologic Measures Serve as Biomarkers for the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment of Major Depressive Disorder?” International Review of Psychiatry 29, nr. 2 (Aprilie 2017), 98-114.

16. S.H. Ameis, Z.J. Daskalakis, P. Szatmari, et al., „Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the

Treatment of Executive Function Deficits in Autism Spectrum Disorder: Clinical Trial Approach", Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 27, nr. 5 (Iunie 2017), 413-21. Această activitate de pionierat în folosirea SMT la pacienții cu autism, efectuată de Alvaro Pascual-Leone şi Lindsay Oberman cu sprijinul National Institutes of Health, a fost între timp popularizată în cartea lui John Elder Robison Switched On (New York: Spiegel & Grau, 2016).

17. Dr. Livio Luzi, profesor şi şef al clinicii de endocrinologie din cadrul IRCCS Policlinico San Donato şi al Universității din Milano, a prezentat aceste descoperiri la a 99-a întrunire anuală a Societății de Endocrinologie din Orlando, Florida, pe 3 aprilie 2017. Prezentarea a avut titlul: „Deep Transcranial Magnetic Stimulation (dTMS) Exerts Anti-Obesity Effects via Microbiota Modulation".

18. C.L. Cunningham, V. Martinez-Cerdeno şi S.C. Noctor, „Microglia Regulate the Number of Neural Precursor Cells in the Developing Cerebral Cortex", Journal of Neuroscience 33, nr. 10 (6 martie 2013), 4216-33; A. Sierra, S. Beccari, I. Diaz-Aparicio, et al., „Surveillance, Phagocytosis, and Inflammation: How Never-Resting Microglia Influence Adult Hippocampal Neurogenesis", Neural Plasticity (2014), 610343.

19. H.F. Iaccarino, A.C. Singer, A.J. Martorell, et al., „Gamma Frequency Entrainment Attenuates Amyloid Load and Modifies Microglia", Nature 540, nr. 7632 (7 decembrie 2016), 230-35.

20. R. Masgrau, C. Guaza, R.M. Ransohoff, et al., „Should We Stop Saying 'Glia' and 'Neuroinflammation'?" Trends in Molecular Medicine 23, nr. 6 (Iunie 2017), 486-500.

21. C. L. Cullen and K. M. Young, „How Does Transcranial Magnetic Stimulation Influence Glial Cells in the Central Nervous System?" Frontiers in Neural Circuits 10 (Aprilie 2016), 26. Potrivit lui Jay Gunkelman, lider în cercetările qEEG, stimularea directă în stimularea magnetică transcraniană poate ajuta la activarea sau dezactivarea circuitisticii şi poate determina starea de activare sau inactivare a microgliilor.

capitolul 9: Când mintea e asediată

1. M.S. Kelly, A.J. Oliveira-Maria, M. Bernstein, et al., „Initial Response to Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression Predicts Subsequent Response", Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 29, nr. 2 (Primăvara 2017), 179-82.

2. Aici, ca în alte secțiuni ale acestei cărți în care descriu activitatea doctorului Hasan Asif, vreau să mărturisesc că, pe lângă relatările care îmi aparțin, uneori m-am inspirat şi din relatarea făcută de Amy Ellis Nutt în articolul: „The Mind's Biology", Washington Post, 19 februarie 2016, A1-A14. Articolul poate fi lecturat aici: www.washingtonpost.com/sf/national/2016/02/19/brain-hacking-the-minds-biology (accesat pe 12 noiembrie 2017).

3. James Joyce, Dubliners (New York: Penguin, 1993), 104.

capitolul 10: Deslușirea Alzheimerului

1. L. Verret, E.O. Mann, G.B. Hang, et al., „Inhibitory Interneuron Defi it Links Altered Network Activity and Cognitive Dysfunction in Alzheimer Model", Cell 149, nr. 3 (27 aprilie 2012), 708-21; și A. K. Gillespie, E. A. Jones, Y.-H. Lin, et al., „Apolipoprotein E4 Causes Age-Dependent Disruption of Slow Gamma Oscillations during Hippocampal Sharp-Wave Ripples", Neuron 90, nr. 4 (Mai 2016), 740-51. În 2018, cercetătorii de la Institutul Karolinska din Suedia au descoperit, de asemenea, că declinul cognitiv progresiv este însoțit de o dereglare progresivă a tiparelor EEG relevante pentru cogniție în oscilațiile gamma. H. Balleza-Tapia, S. Crux, Y. Andrade-Talavera, et al., „TrpV1 Receptor Activation Rescues Neuronal Function and Network Gamma Oscillations from Aβ-Induced Impairment in Mouse Hippocampus in Vitro", Elife 7 (Noiembrie 2018), e37703.

2. H.F. Iaccarino, A.C. Singer, J. Martorell, et al., „Gamma Frequency Entrainment Attenuates Amyloid Load and Modifies Microglia", Nature 540, nr. 7632 (7 decembrie 2016), 230-35.

3. Ibid. Vezi și A.J. Martorell, A.L. Paulson, H.-J. Suk, et al., „Multi-Sensory Gamma Stimulation Ameliorates Alzheimer's-Associated Pathology and Improves Cognition", Cell (7 martie 2019) (publicare electronică înainte de tipar).

4. G. Leinenga și J. Götz, „Scanning Ultrasound Removes Amyloid-β and Restores Memory in an Alzheimer's Disease

Mouse Model”, Science Translational Medicine 7, nr. 278 (11 martie 2015), 278ra33.

5. A.C. Singer, A.J. Martorell, J.M. Douglas, et al., „Noninvasive 40-Hz Light Flicker to Recruit Microglia and Reduce Amyloid Beta Load”, Nature Protocols 13, nr. 8 (2 august 2018), 1850-68.

6. J.W. VanRyzin, S.J. Yu, M. Perez-Pouchoulen, et al., „Temporary Depletion of Microglia during the Early Postnatal Period Induces Lasting Sex-Dependent and Sex-Independent Effects on Behavior in Rats”, eNeuro 3, nr. 6 (Noiembrie-Decembrie 2016), e0297-16. 2016, 1-19.

7. S. Hong and B. Stevens, „TREM2: Keeping Microglia Fit during Good Times and Bad”, Cell Metabolism 26, nr. 4 (Octombrie 2017), 590-91; S. E. Hickman and J. El Khoury, „TREM2 and the Neuroimmunology of Alzheimer’s Disease”, Biochemical Pharmacology 88, nr. 4 (15 aprilie 2014), 495-98; P. Yuan, C. Condello, C. D. Keene, et al., „TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy”, Neuron 90, nr. 4 (18 mai 2016), 724-39. Pentru o discuție mai amplă privind variantele specifice ale TREM2, care cresc riscul de Alzheimer şi mecanismele prin care are loc acest lucru, vezi Lisa Bain, Noam I. Keren şi Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 17-19.

8. B. Stevens, S. Hong, B. Barres, et al., „Complement and Microglia Mediate Early Synapse Loss in Alzheimer Mouse Models”, Science 352, nr. 6286 (6 mai 2016), 712-16; Bain, Keren şi Norris, Biomarkers of Neuroinflammation, 31.

9. Bain, Keren şi Norris, Biomarkers of Neuroinflammation, 19.

10. E.Z. Macosko, A. Basu, R. Satija, et al., „Highly Parallel Genome-Wide Expression Profiling of Individual Cells Using Nanoliter Droplets”, Cell 161, nr. 5 (21 mai 2015), 1202-14.

11. W. Bao, H. Jia, S. J. Finnema, et al., „PET Imaging for Early Detection of Alzheimer’s Disease: From Pathologic to Physiologic Biomarkers”, PET Clinics 12, nr. 3 (Iulie 2017), 329-50; S. J. Finnema, N. B. Nabulsi, J. Mercier, et al., „Kinetic Evaluation and Test-Retest Reproducibility of [11C]UCB-J, a Novel Radioligand for Positron Emission Tomography Imaging of Synaptic Vesicle Glycoprotein 2A in Humans”, Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 38, nr. 11 (Noiembrie 2018), 2041-52.

12. R.M. Nisbet, A. Van der Jeugd, G. Leinenga, et al., „Combined Effects of Scanning Ultrasound and a TauSpecific Single Chain Antibody in a Tau-Transgenic Mouse Model”, Brain 150, nr. 5 (Mai 2017), 1220-30; G. Leinenga, C. Langton, R. Nisbet, et al., „Ultrasound Treatment of Neurological Diseases-Current and Emerging Applications”, Nature Reviews: Neurology 12, nr. 3 (Martie 2016), 161-74.

capitolul 11: Căutarea disperată de sinapse sănătoase

1. M. Fotuhi, B. Lubinski, M. Trullinger, et al., „A Personalized 12-week ‘Brain Fitness Program’ for Improving Cognitive Function and Increasing the Volume of Hippocampus in Elderly with Mild Cognitive Impairment”, Journal of Prevention of Alzheimer’s Disease 3, nr. 3 (2016), 133-37.

2. J. Ghaziri, A. Tucholka, V. Larue, et al., „Neurofeedback Training Induces Changes in White and Gray Matter”, Clinical EEG and Neuroscience 44, nr. 4 (Octombrie 2013), 265-72.

3. A. Munivenkatappa, J. Rajeswaram, B. Indira Devi, et al., „EEG Neurofeedback Therapy: Can It Attenuate Brain Changes in TBI?” NeuroRehabilitation 35, nr. 3 (2014), 481-84.

4. D.M.A. Mehler, M.O. Sokunbi, I. Habes, et al., „Targeting the Affective Brain-A Randomized Controlled Trial of Real-Time fMRI Neurofeedback in Patients with Depression”, Neuropsychopharmacology 43, nr. 13 (Decembrie 2018), 2578-85.

5. F. Peeters, M. Oehlen, J. Ronner, et al., „Neurofeedback as a Treatment for Major Depressive Disorder-A Pilot Study”, PLOS One 9, nr. 3 (18 martie 2014), e91837; şi R. Markiewcz, „The Use of EEG Biofeedback/Neurofeedback in Psychiatric Rehabilitation”, Psychiatria Polska 51, nr. 6 (30 decembrie 2017), 1095-106.

6. B.A. van der Kolk, H. Hodgdon, M. Gapen, et al., „A Randomized Controlled Study of Neurofeedback for Chronic PTSD”, PLOS One 11, nr. 12 (Decembrie 2016), e0166752.

7. S. Banerjee and C. Argáez, „Neurofeedback and Biofeedback for Mood and Anxiety Disorders: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines”, CADTH Rapid Response Reports, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Noiembrie 2017). Într-un astfel de studiu, după 15 şedinţe de neurofeedback, pacienţii cu tulburare de anxietate generalizată au raportat o mai bună funcţionare cerebrală şi mai puţină anxietate, în comparaţie cu un grup de control. M. Dadashi, B. Birashk, F. Taremian, et al., „Effects of Increase in Amplitude of Occipital Alpha & Theta Brain Waves on Global Functioning Level of Patients with GAD”, Basic and Clinical Neuroscience 6, nr. 1 (Ianuarie 2015), 14-20.

8. T. Sürmeli and A. Ertem, „Obsessive-Compulsive Disorder and the Efficacy of qEEG-Guided Neurofeedback Treatment: A Case Series”, Clinical EEG and Neuroscience 42, nr. 3 (Iulie 2011), 195-201; F. Blaskovits, J. Tyerman şi M. Luctkar-Flude, „Effectiveness of Neurofeedback Therapy for Anxiety and Stress in Adults Living with a Chronic Illness: A Systematic Review Protocol”, JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports 15, nr. 7 (Iulie 2017), 1765-69; M. Luctkar-Flude şi D. Groll, „A Systematic Review of the Safety and Effect of Neurofeedback on Fatigue and Cognition”, Integrative Cancer Therapies 14, nr. 4 (Iulie 2015), 318-40; A. Munivenkatappa, J. Rajeswaran, N. Bennet, et al., „EEG Neurofeedback Therapy: Can It Attenuate Brain Changes in TBI?” NeuroRehabilitation 35, nr. 3 (2014), 481-84; şi J. Ghaziri, A. Tucholka, V. Larue, et

al., „Neurofeedback Training Induces Changes in White and Gray Matter”, Clinical EEG and Neuroscience 44, nr. 4 (Octombrie 2013), 265-72.

9. J. Schmidt şi A. Martin, „Neurofeedback Against Binge Eating: A Randomized Controlled Trial in a Female Subclinical Threshold Sample”, European Eating Disorders Review 24, nr. 5 (Septembrie 2016), 406-16; şi J. Schmidt şi A. Martin, „Neurofeedback Reduces Overeating Episodes in Female Restrained Eaters: A Randomized Controlled Pilot-Study”, Applied Psychophysiology and Biofeedback 40, nr. 4 (Decembrie 2015), 283-95.

10. F. Minder, A. Zuberer, D. Brandeis, et al., „Informant Related Effects of Neurofeedback and Cognitive Training in Children with ADHD including a Waiting Control Phase: A Randomized-Controlled Trial”, European Child & Adolescent Psychiatry 27, nr. 8 (August 2018), 1055-66.

11. F. Peeters, M. Oehlen, J. Ronner, et al., „Neurofeedback as a Treatment for Major Depressive Disorder-A Pilot Study”, PLOS One 9, nr. 13 (Martie 2014), e91837; V. Zotev, R. Phillips, K. D. Young, et al., „Prefrontal Control of the Amygdala During Real-Time fMRI Neurofeedback Training of Emotional Regulation”, PLOS One 8, nr. 11 (Noiembrie 2013), e79184; şi V. Zotev, H. Yuan, M. Misaki, et al., „Correlation between Amygdala BOLD Activity and Frontal EEG Asymmetry during Real-time fMRI Neurofeedback Training in Patients with Depression”, Neuroimage: Clinical 11 (Februarie 2016), 224-38.

12. M. Dadashi, B. Birashk, F. Taremian, et al., „Effects of Increase in Amplitude of Occipital Alpha & Theta Brain

Waves on Global Functioning Level of Patients with GAD", Basic and Clinical Neuroscience 6, nr. 1 (Ianuarie 2015), 14-20.

13. Aceasta se bazează pe interviul telefonic pe care i l-am luat lui Jay Gunkelman pe 11 mai 2017.

14. A.M. Taylor, A.W. Castonguay, A.J. Taylor, et al., „Microglia Disrupt Mesolimbic Reward Circuitry in Chronic Pain", Journal of Neuroscience 35, nr. 22 (3 iunie 2015), 8442-50; M. W. Salter şi S. Beggs, „The Known Knowns of Microglia Neuronal Signaling in Neuropathic Pain", Neuroscience Letters 557, pt. A (Decembrie 2013), 37-42.

15. M.L. Loggia, D.B. Chonde, O. Akeju, et al., „Evidence for Brain Glial Activation in Chronic Pain Patients", Brain 138, pt. 3 (Martie 2015), 604-15.

16. A.M. Taylor, W. Castonguay, A.J. Taylor, et al., „Microglia Disrupt Mesolimbic Reward Circuitry in Chronic Pain", Journal of Neuroscience 35, nr. 22 (3 iunie 2015), 8442-50.

17. Z. Wu şi H. Nakanishi, „Lessons from Microglia Aging for the Link between Inflammatory Bone Disorders and Alzheimer's Disease", Journal of Immunology Research 2015 (Ianuarie), 471342.

18. F.R Nieto, A.K. Clark, J. Grist, et al., „Neuron-Immune Mechanisms Contribute to Pain in Early Stages of Arthritis", Journal of Neuroinflammation 13, nr. 1 (29 Aprilie 2016), 96; M. Fusco, S. D. Skaper, S. Coaccioli, et al., „Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation", Pain Practice 17, nr. 4 (Aprilie 2017), 522-32.

19. C.N. Dewall, G. Macdonald, G.D. Webster, et al., „Acetaminophen Reduces Social Pain: Behavioral and Neural Evidence”, Psychological Science 21, nr. 7 (Iulie 2010), 931-37.

20. Această afirmație se bazează pe interviul pe care i l-am luat lui Sebern Fisher pe 14 aprilie 2018. Puteți citi mai multe despre acest subiect în cartea: Sebern F. Fisher, Neurofeedback in the Treatment of Developmental Trauma: Calming the Fear-Driven Brain (New York: W. W. Norton, 2014).

capitolul 12: Restartarea îngrijitorului familiei

1. Andrew Marr, jurnalist la BBC, foloseşte o analogie similară în articolul său „Marr’s Mini Miracle”, Sunday Daily Mail, 21 ianuarie 2017.

capitolul 13: În căutarea unui extinctor pentru creier

1. La Georgetown, Fraden a ocupat şi funcția de director fondator al Institutului pentru Ştiințe Cognitive şi Computaționale.

2. J. Mez, P.T. Kiernan, B. Abolmohammadi, et al., „Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic

Encephalopathy in Players of American Football", JAMA 318, nr. 4 (25 iulie 2015), 360-70.

3. „The Old Man and the CTE: Did Brain Injury Lead to the Demise of Ernest Hemingway?" Washington Post, 5 mai 2017, C2.

4. H. Terrio, L.A. Brenner, B. J. Ivins, et al., „Traumatic Brain Injury Screening: Preliminary Finding in a US Army Brigade Combat Team", Journal of Head Trauma Rehabilitation 24, nr. 1 (Ianuarie-Februarie 2009), 14-23.

5. www.npr.org/sections/health-shots/2016/05/31/479750268/poll-nearly-1-in-4-americans-report-having-had-a-concussion (accesat pe 21 aprilie 2018).

6. G. Scott, A.F. Ramlackhansingh, P. Edison, et al., „Amyloid Pathology and Axonal Injury After Brain Trauma", Neurology 86, nr. 9 (1 martie 2016), 821-28.

7. M. Albicini and A. McKinlay, „Anxiety Disorders in Adults with Childhood Traumatic Brain Injury: Evidence of Difficulties More than 10 Years Postinjury", Journal of Head Trauma Rehabilitation 33, nr. 3 (Mai/Iunie 2018), 191-99.

8. J.H. Cole, R. Leech, D.J. Sharp, et al., „Prediction of Brain Age Suggests Accelerated Atrophy After Traumatic Brain Injury", Annals of Neurology 77, nr. 4 (Aprilie 2015), 571-81.

9. M. Fralick, D. Thiruchelvam, H. C. Tien, et al., „Risk of Suicide After a Concussion", Canadian Medical Association Journal 188, nr. 7 (19 aprilie 2016), 497-504.

10. A. I. Faden and D. J. Loane, „Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic

Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation?" Neurotherapeutics 12, nr. 1 (Ianuarie 2015), 143-50.

11. D. J. Loane, A. Kumar, B. A. Stoica, et al., „Progressive Neurodegeneration After Experimental Brain Trauma: Association with Chronic Microglial Activation", Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 73, nr. 1 (Ianuarie 2014), 14-29.

12. A. I. Faden şi D. J. Loane, „Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation?" Neurotherapeutics 12, nr. 1 (Ianuarie 2015), 143-50; C. K. Donat, G. Scott, S. M. Gentleman, et al., „Microglial Activation in Traumatic Brain Injury", Frontiers in Aging Neuroscience 9 (Iunie 2017), 208.

13. A. Kumar, B.A. Stoica, D.J. Loane, et al., „Microglial-Derived Microparticles Mediate Neuroinflammation After Traumatic Brain Injury", Journal of Neuroinflammation 14, nr. 1 (15 martie 2017), 47.

14. J. Wu, Z. Zhao, B. Sabirzhanov, et al., „Spinal Cord Injury Causes Brain Inflammation Associated with Cognitive and Affective Changes: Role of Cell Cycle Pathways", Journal of Neuroscience 34, nr. 33 (13 august 2014), 10989-11006.

15. S. Montgomery, A. Hiyoshi, S. Burkill, et al., „Concussion in Adolescence and Risk of Multiple Sclerosis", Annals of Neurology 82, nr. 4 (Octombrie 2017), 554-61.

16. G. Krishna, R. Agrawal, Y. Zuang, et al., „7,8-Dihydroxyflavone Facilitates the Action Exercise to Restore Plasticity and Functionality: Implications for Early Brain

Trauma Recovery”, Biochimica et Biophysica Acta 1863, nr. 6 (Iunie 2017), 1204-13; A. Lal, S. A. Kolakowsky-Hayner, J. Ghajar, et al., „The Effect of Physical Exercise After a Concussion: A Systematic Review and Meta-Analysis”, American Journal of Sports Medicine 46, nr. 3 (Martie 2018), 743-52.

17. L. M. Davis, J. R. Pauly, R. D. Readnower, et al., „Fasting Is Neuroprotective Following Traumatic Brain Injury”, Journal of Neuroscience Research 86, nr. 8 (Iunie 2008), 1812-22.

capitolul 14: Un tratament accelerat?

1. Mare parte dintre informațiile conținute în acest capitol provine din interviul pe care i l-am luat lui Valter Longo, precum și din lecturarea articolelor științifice citate mai jos, după cum unele informații sunt preluate din cartea lui Valter Longo, The Longevity Diet (New York: Avery, 2018).

2. I. Y. Choi, L. Piccio, P. Childress, et al., „A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms”, Cell Reports 15, nr. 10 (7 iunie 2016), 2136-46.

3. I. Y. Choi, C. 8654321aMJKLȚLee și V. D. Longo, „Nutrition and Fasting Mimicking Diets in the Prevention and Treatment of Autoimmune Diseases and Immunosenescence”, Molecular and Cellular Endocrinology 5, nr. 455 (5 noiembrie 2017), 4-12.

4. V. D. Longo and M. P. Mattson, „Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications”, Cell Metabolism 19, nr. 2 (Februarie 2014), 181-92.

5. M. P. Mattson, K. Moehl, N. Ghena, et al., „Intermittent Metabolic Switching, Neuroplasticity, and Brain Health”, Nature Reviews: Neuroscience 19, nr. 2 (Februarie 2018), 63-80.

6. J. B. Johnson, W. Summer, R. G. Cutler, et al., „Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma”, Free Radical Biology and Medicine 42, nr. 5 (1 martie 2017), 665-74; M. P. Mattson, D. B. Allison, L. Fontana, et al., „Meal Frequency and Timing in Health and Disease”, Proceedings of the National Academy of Sciences 111, nr. 47 (25 noiembrie 2014), 16647-53.

7. N. Guidi şi V. D. Longo, „Periodic Fasting Starves Cisplatin-Resistant Cancers to Death”, EMBO Journal 2018 (Iunie) (publicare electronică înainte de tipar).

8. G. Winter, R. A. Hart, R.P.G. Charlesworth, et al., „Gut Microbiome and Depression: What We Know and What We Need to Know”, Reviews in the Neurosciences (Februarie 2018) (publicare electronică înainte de tipar).

9. Z. Chen, J. Li, S. Gui, et al., „Comparative Metaproteomics Analysis Shows Altered Fecal Microbiota Signatures in Patients with Major Depressive Disorder”, NeuroReport 29, nr. 5 (Martie 2018), 417-25.

10. E. M. Glenny, E. C. Bulik-Sullivan, Q. Tang, et al., „Eating Disorders and the Intestinal Microbiota:

Mechanisms of Energy Homeostasis and Behavioral Influence", Current Psychiatry Reports 19, nr. 8 (August 2017), 51; T. R. Sampson, J. W. Debelius, T. Thron, et al., „Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease", Cell 167, nr. 6 (Decembrie 2016), 1469-80; E. Cekanaviciute, B. B. Yoo, T. F. Runia, et al., „Gut Bacteria from Multiple Sclerosis Patients Modulate Human T Cells and Exacerbate Symptoms in Mouse Models", Proceedings of the National Academy of Sciences 114, nr. 40 (3 octombrie 2017), 10713-18.

11. S. S. Yarandi, D. A. Peterson, G. J. Treisman, et al., „Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous System: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases", Journal of Neurogastroenterology and Motility 22, nr. 2 (Aprilie 2016), 201-12.

12. N.W. Bellono, J.R. Bayner, D.B.F. Leitch, et al., „Enterochromaffin Cells Are Gut Chemosensors That Couple to Sensory Neural Pathways", Cell 170, nr. 1 (29 iunie 2017), 185-98.

13. K.E. Sylvia şi G.E. Demas, „A Gut Feeling: Microbiome-Brain-Immune Interactions Modulate Social and Affective Behaviors", Hormones and Behavior 99 (Martie 2018), 41-49.

14. În descrierea din această notă de subsol, m-am inspirat parțial din cele relatate în articolul următor: „Researchers Learn More About How the Gut and Brain Interact", Washington Post, 22 iunie 2017, www.washingtonpost.com/news/to-your-health/wp/2017/06/22/our-gut-talks-and-

sometimes-argues-with-our-brain-now-we-know-how (accesat pe 19 iunie 2018).

15. F. Dickerson, M. Adamos, E. Katsafanas, et al., „Adjunctive Probiotic Microorganisms to Prevent Rehospitalization in Patients with Acute Mania: A Randomized Controlled Trial”, Bipolar Disorders 20, nr. 7 (Noiembrie 2018), 614-21.

16. I. Gabanyi, P.A. Muller, L. Feighery, et al., „Neuro-Immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages”, Cell 164, nr. 3 (28 ianuarie 2016), 378-91.

17. A. Castillo-Ruiz, M. Mosley, A. J. George, et al., „The Microbiota Influences Cell Death and Microglial Colonization in the Perinatal Mouse Brain”, Brain, Behavior, and Immunity 67 (Ianuarie 2018), 218-29.

18. T. Okada, T. Otsubo, T. Hagiwara, et al., „Intermittent Fasting Prompted Recovery from Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice”, Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 61, nr. 2 (Septembrie 2017), 100-107.

19. K. Riazi, M.A. Galic, A.C. Kentner, et al., „Microglia-Dependent Alteration of Glutamatergic Synaptic Transmission and Plasticity in the Hippocampus During Peripheral Inflammation”, Journal of Neuroscience 35, nr. 12 (Martie 2015), 4942-52.

capitolul 15: Medicina viitorului

1. A. Cipriani, T. A. Furukawa, G. Salanti, et al., „Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults with Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis”, Lancet 391, nr. 10128 (7 aprilie 2018), 1357-66.

2. I. Kirsch, „Antidepressants and the Placebo Effect”, Zeitschrift für Psychologie 222, nr. 3 (2014), 128-34.

3. Puteți citi mai multe despre aceste cercetări noi și fascinante privind efectul placebo în excelentul articol al lui Gary Greenberg: „What If the Placebo Effect Isn’t a Trick?” New York Times Magazine, 7 noiembrie 2018, www.nytimes.com/2018/11/07/magazine/placebo-effect-medicine.html (accesat pe 8 noiembrie 2018).

4. V.H. Perry, „Microglia and Major Depression: Not Yet a Clear Picture”, Lancet Psychiatry 5, nr. 4 (Aprilie 2018), 292-94.

5. E. Setiawan, S. Attwells, A. Wilson, et al., „Association of Translocator Protein Total Distribution Volume with Duration of Untreated Major Depressive Disorder: A Cross-Sectional Study”, Lancet Psychiatry 5, nr. 4 (Aprilie 2018), 339-47.

6. World Health Organization, „Depression”, www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression (accesat pe 4 septembrie 2018); National Institute of Mental

Health, „Questions and Answers About the NIMH Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) Study-Background”, Ianuarie 2006, www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/stard/backgroundstudy.shtml (accesat pe 4 septembrie 2018).

7. A.J. Rush, M.D. Madhukar, M.H. Trivedi, „Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report”, American Journal of Psychiatry 163, nr. 11 (Noiembrie 2006), 1905-17.

8. T. Kreisel, M.G. Frank, T. Licht, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesis”, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699-709.

9. C. C. Watkins, A. Sawa şi M. G. Pomper, „Glia and Immune Cell Signaling in Bipolar Disorder: Insights from Neuropharmacology and Molecular Imaging to Clinical Application”, Translational Psychiatry 4, nr. 1 (Ianuarie 2014), e350; G. Singhal şi B. T. Baune, „Microglia: An Interface Between the Loss of Neuroplasticity and Depression”, Frontiers in Cellular Neuroscience 11 (8 septembrie 2017), 270; şi N. Herr, C. Bode şi D. Duerschmied, „The Effects of Serotonin in Immune Cells”, Frontiers in Cardiovascular Medicine 4 (Iulie 2017).

10. R. Yirmiya, N. Rimmerman şi R. Reshef, „Depression as a Microglial Disease”, Trends in Neuroscience 38, nr. 10 (Octombrie 2015), 637-58.

11. D. Gosselin, D. Skola, N.G. Coufal, et al., „An Environment-Dependent Transcriptional Network Specifies Human Microglia Identity”, Science 356, nr. 6344 (Iunie 23, 2017), eaal3222.

12. T. Kreisel, M.G. Frank, R. Yirmiya, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesism”, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699-709.

13. T. Kreisel, M.G. Frank, T. Licht, et al., „Dynamic Microglial Alterations Underlie Stress-Induced Depressive-Like Behavior and Suppressed Neurogenesis”, Molecular Psychiatry 19, nr. 6 (Iunie 2014), 699-709.

14. P. Yaun, C. Condello, C.D. Keen, et al., „TREM2 Haplodeficiency in Mice and Humans Impairs the Microglia Barrier Function Leading to Decreased Amyloid Compaction and Severe Axonal Dystrophy”, Neuron 90, nr. 4 (18 mai, 2016), 724-39.

15. Pentru mai multe detalii privind acest subiect, vezi articolul lui Amy Ellis Nutt: „Scientists Open the ‘Black Box’ of Schizophrenia with Dramatic Genetic Discovery”, Washington Post, 27 ianuarie 2016.

16. Lisa Bain, Noam I. Keren şi Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 33.

17. P.K. Feltes, J. Doorduin, H.C. Klein, et al., „Anti-inflammatory Treatment for Major Depressive Disorder: Implications for Patients with an Elevated Immune Profile

and Non-Responders to Standard Antidepressant Therapy", Journal of Psychopharmacology 31, nr. 9 (Septembrie 2017), 1149-65.

18. E. Haroon, A.W. Daguanoo, B. J. Woolwine, et al., „Antidepressant Treatment Resistance Is Associated with Increased Inflammatory Markers in Patients with Major Depressive Disorder", Psychoneuroendocrinology 95 (Septembrie 2018), 43-49; D. R. Goldsmith, E. Haroon, A. H. Miller, et al., „Association of Baseline Inflammatory Markers and the Development of Negative Symptoms in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis", Brain, Behavior, and Immunity 76 (Februarie 2019), 269-74; M. Huang, S. Su, J. Goldberg, et al., „Longitudinal Association of Inflammation with Depressive Symptoms: A 7-Year Cross-Lagged Twin Difference Study", Brain, Behavior, and Immunity 75 (Ianuarie 2019), 200-207; şi A. H. Miller şi C. L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target", Nature Reviews: Immunology 16, nr. 1 (Ianuarie 2016), 22-34.

19. N. Muller, M.J. Schwarz, S. Dehning, et al., „The Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib Has Therapeutic Effects in Major Depression: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Add-on Pilot Study to Reboxetine", Molecular Psychiatry 11, nr. 7 (Iulie 2006), 680-84.

20. Bain, Keren şi Norris, Biomarkers of Neuroinflammation, 34-35.

21. Ibid.

22. C.L. Raison, B.J. Woolwine, R.E. Rutherford, et al., „A Randomized Controlled Trial of the Tumor Necrosis Factor Antagonist Infliximab for Treatment-Resistant Depression: The Role of Baseline Inflammatory Biomarkers”, JAMA Psychiatry 70, nr. 1 (Ianuarie 2013), 31-41; A. H. Miller and C. L. Raison, „The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target”, Nature Reviews: Immunology 16, nr. 1 (Ianuarie 2016), 22-34; J. C. Felger, E. Haroon, A. Patel, et al., „What Does Plasma CRP Tell Us About Peripheral and Central Inflammation in Depression?” Molecular Psychiatry (Iunie 2018) (publicare electronică înainte de tipar); şi A. H. Miller, M. Bekhbat, K. Chu, et al., „Glucose and Lipid-Related Biomarkers and the Antidepressant Response to Infliximab in Patients with Treatment-Resistant Depression”, Psychoneuroendocrinology 98 (Decembrie 2018), 222-29.

23. B.J. Miller, J.K. Dias, H.P. Lemos, et al., „An Open-Label, Pilot Trial of Adjunctive Tocilizumab in Schizophrenia”, Journal of Clinical Psychiatry 77, nr. 2 (Februarie 2016), 275-76.

24. Hannah Devlin, „Radical New Approach to Schizophrenia Treatment Begins Trial”, The Guardian, 3 noiembrie 2017, www.theguardian.com/society/2017/nov/03/radical-new-approach-to-schizophrenia-treatment-begins-trial (accesat pe 20 august 2018).

25. A.H. Miller, M.H. Trivedi şi M.K. Jha, „Is C-Reactive Protein Ready for Prime Time in the Selection of Antidepressant Medications?” Psychoneuroendocrinology 84 (Octombrie 2017), 206.

26. M. S. Cepeda, P. Stang şi R. Makadia, „Depression Is Associated with High Levels of C-Reactive Protein and Low Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide: Results from the 2007-2012 National Health and Nutrition Examination Surveys”, Journal of Clinical Psychiatry 77, nr. 12 (Decembrie 2016), 1666-71.

27. J. Sevigny, P. Chiao, T. Bussière, et al., „The Antibody Aducanumab Reduces Aβ Plaques in Alzheimer’s Disease”, Nature 537, nr. 7618 (Septembrie 2016), 50-56.

28. M. Ohgidani, T.A. Kato, M. Hosoi, et al., „Fibromyalgia and Microglia TNF-α: Translational Research Using Human Blood Induced Microglia-Like Cells”, Scientific Reports 7, nr. 1 (19 septembrie 2017), 11882.

29. Mulțumiri bloggerului şi jurnalistului pe teme ştiinţifice Cort Johnson pentru excelenta sa relatare privind EM/SOC şi alte tulburări rare ale sistemului imunitar.

30. M. Srinivasan şi D.K. Lahiri, „Significance of NF-κB as a Pivotal Therapeutic Target in the Neurodegenerative Pathologies of Alzheimer’s Disease and Multiple Sclerosis”, Expert Opinion on Therapeutic Targets 19, nr. 4 (Aprilie 2015), 471-87.

31. N.-S. Tzeng, C.H. Chung, F.-C. Liu, et al., „Fibromyalgia and Risk of Dementia – A Nationwide, Population-Based, Cohort Study”, American Journal of the Medical Sciences 355, nr. 2 (Februarie 2018), 153-61.

32. L. Mah, N.D. Anderson, N.G. Verhoeff, et al., „Negative Emotional Verbal Memory Biases in Mild Cognitive Impairment and Late-Onset Depression”, American Journal

of Geriatric Psychiatry 25, nr. 10 (Octombrie 2017), 1160-70.

33. Gretchen Henkel, „Immune System No Longer Autonomous?" The Rheumatologist, 1 mai 2010, www.the-rheumatologist.org/article/immune-system-no-longer-autonomous (accesat pe 22 august 2018).

34. L.V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang, et al., „Vagus Nerve Stimulation Attenuates the Systemic Inflammatory Response to Endotoxin", Nature 405, nr. 6785 (Mai 2000), 458-62.

35. F.A. Koopman, S.S. Chavan, S. Miljko, et al., „Vagus Nerve Stimulation Inhibits Cytokine Production and Attenuates Disease Severity in Rheumatoid Arthritis", Proceedings of the National Academy of Sciences 113, nr. 29 (19 iulie 2016), 8284-89. Pentru această secțiune, în care descriu detaliat activitatea lui Kevin Tracey, m-am inspirat şi din relatarea făcută de Michael Behar în articolul său bogat în informații „Can the Nervous System Be Hacked?" New York Times Magazine, 23 mai 2014.

36. L. Galbarriatu, I. Pomposo, A. Marinas, et al., „Vagus Nerve Stimulation Therapy for Treatment-Resistant Epilepsy: A 15-Year Experience at a Single Institution", Clinical Neurology and Neurosurgery 137 (Octombrie 2015), 89-93.

37. J.P. Somann, G.O. Albors, K.V. Neihouser, et al., „Chronic Cuffing of Cervical Vagus Nerve Inhibits Efferent Fiber Integrity in Rat Model", Journal of Neural Engineering 15, nr. 3 (Iunie 2018), 036018.

38. Y.A. Patel, T. Saxena, R.V. Bellamkonda, et al., „Kilohertz Frequency Nerve Block Enhances Anti-inflammatory Effects of Vagus Nerve Stimulation”, Scientific Reports 7 (Ianuarie 2017), 39810.

39. E. Meroni, N. Stakenborg, P. J. Gomez-Pinilla, et al., „Functional Characterization of Oxazolone-Induced Colitis and Survival Improvement by Vagus Nerve Stimulation”, PLOS One 13, nr. 5 (Mai 2018), e0197487; R. L. Johnson and C. G. Wilson, „A Review of Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Intervention”, Journal of Inflammation Research 11 (16 mai 2018), 203-13; G. S. Bassi, L. Ulloa, V. R. Santos, „Cortical Stimulation in Conscious Rats Controls Joint Inflammation”, Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 84, pt. A, 201-13; K. Chakravarthy, H. Chaudhry, K. Williams, et al., „Review of the Uses of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Pain Management”, Current Pain and Headache Reports 19, nr. 12 (Decembrie 2015), 54; C. Gaul, H. C. Diener, N. Silver, et al., „Non-invasive Vagus Nerve Stimulation for PREVention and Acute Treatment of Chronic Cluster Headache (PREVA): A randomized Controlled Study”, Cephalalgia 36, nr. 6 (Mai 2016), 534-46; H. I. Jacobs, J. M. Riphagen, C. M. Razat, et al., „Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Boosts Associative Memory in Older Individuals”, Neurobiology of Aging 36, nr. 5 (Mai 2015), 1860-67; A. Grimonprez, R. Raedt, J. Portelli, et al., „The Antidepressant-Like Effect of Vagus Nerve Stimulation Is Mediated Through the Locus Coeruleus”, Journal of Psychiatric Research 68 (Septembrie 2015), 1-7; A. P. Shah, F. R. Carreno, H. Wu, et al., „Role of TrkB in the Anxiolytic-Like and Antidepressant-Like Effects of Vagal Nerve Stimulation”, Neuroscience 322 (13 mai 2016), 273-86.

40. E. Svensson, E. Horváth Puhó, R.W. Thomsen, et al., „Vagotomy and Subsequent Risk of Parkinson's Disease", Annals of Neurology 78, nr. 4 (Octombrie 2015), 522-29.

41. B. Bonaz, T. Bazin şi S. Pellissier, „The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis", Frontiers in Neuroscience 12 (7 februarie 2018), 49.

42. M.B. VanElzakker, „Chronic Fatigue Syndrome from Vagus Nerve Infection: A Psychoneuroimmunological Hypothesis", Medical Hypotheses 81, nr. 3 (Septembrie 2013), 414-23.

43. Q. Chen, J. Feng, L. Liu, et al., „The Effect of Ketamine on Microglia and Proinflammatory Cytokines in the Hippocampus of Depression-Like Rat", Neuropsychiatry 7, nr. 2 (2017), 77-85.

44. N. Diazgranados, L. Ibrahim, N.E. Brutsche, et al., „A Randomized Add-on Trial of an N-Methyl-D-Aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression", Archives of General Psychiatry 67, nr. 8 (August 2010), 793-802; C. Rong, C. Park, J. D. Rosenblat, et al., „Predictors of Response to Ketamine in Treatment Resistant Major Depressive Disorder and Bipolar Disorder", International Journal of Environmental Research and Public Health 15, nr. 4 (17 aprilie 2018), 771; A.K. Parsaik, B. Singh, D. Khosh-Chashm, et al., „Efficacy of Ketamine in Bipolar Depression: Systematic Review and Meta-Analysis", Journal of Psychiatric Practice 21, nr. 6 (Noiembrie 2015), 427-35; şi S.J. Pennybaker, D. A. Luckenbaugh, C. A. Zarate, Jr., et al., „Ketamine and Psychosis History: Antidepressant Efficacy and Psychotomimetic Effects Postinfusion", Biological Psychiatry 82, nr. 5 (Septembrie 2017), e35-e36.

45. Pe baza interviului pe care i l-am luat lui Susannah Tye prin Skype pe 18 decembrie 2018.

46. Pentru mai multe informații despre Proiectul Biomarker Discovery al Rețelei Naționale a Centrelor pentru Depresie, vezi nndc.org/ programs-events/biomarker-discovery-project/ (accesat pe 5 ianuarie 2019).

47. Pentru această secțiune m-am inspirat din relatarea făcută de Sarah Solovitch în excelentul ei articol „Once Popular Party Drug Now Used for Severe Depression", Washington Post, 2 februarie 2016, E1.

48. National Institute of Mental Health, „Post by Former NIMH Director Thomas Insel: Ketamine", 1 octombrie 2014, www.nimh.nih.gov/about/directors/thomas-insel/blog/2014/ketamine.shtml (accesat pe 10 septembrie 2018).

49. N. Aroke, S.L. Crawford şi J.R. Dungan, „Pharmacogenetics of Ketamine Induced Emergence Phenomena: A Pilot Study", Nursing Research 66, nr. 2 (Martie 2017), 105-14.

50. Ibid.

51. V. Popova, E.J. Daly, M. Trivedi, et al., „Randomized, Double-Blind Study of Flexibly-Dosed Intranasal Esketamine Plus Oral Antidepressant Versus Active Control in Treatment-Resistant Depression", prezentat la Întrunirea Anuală a Asociației Psihiatrice Americane (APA), Mai 2018, New York, New York; E. J. Daly, M. Trivedi, A. Janik, et al., „A Randomized Withdrawal, Double-Blind, Multicenter Study of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Treatment-Resistant Depression", prezentat la Societatea Americană de

Psihofarmacologie Clinică, Mai 2018, Miami, Florida. Vezi şi Benedict Carey, „Doctors Welcome New Depression Drug, Cautiously”, New York Times, 8 martie 2019.

52. Robin Marantz Henig, „How a Psychedelic Drug Helps Cancer Patients Overcome Anxiety”, 3 decembrie 2016, NPR Shots. www.npr.org/sections/health-shots/2016/12/03/504136736/how-a-psychedelic-drug-helps-cancer-patients-overcome-anxiety (accesat pe 6 septembrie 2018).

53. V. Dakic, R.M. Maciel, H. Drummond, et al., „Harmine Stimulates Proliferation of Human Neural Progenitors”, PeerJ 4 (Decembrie 2016), e2727.

capitolul 16: O analiză finală

1. Jonathan Kipnis, „The Seventh Sense”, Scientific American, August 2018, 29-35.

2. M.D. Weber, M.G.Frank, K.J. Tracey, et al., „Stress Induces the Danger-Associated Molecular Pattern HMGB-1 in the Hippocampus of Male Sprague Dawley Rats: A Priming Stimulus of Microglia and the NLRP3 Inflammasome”, Journal of Neuroscience 35, nr. 1 (Ianuarie 2015), 316-24.

3. Helene Guldberg, „Review: The Book of Woe”, Psychology Today, 9 decembrie 2013.

4. Lisa Bain, Noam I. Keren şi Sheena M. Posey Norris, Biomarkers of Neuroinflammation: Proceedings of a

Workshop (Washington, DC: National Academies Press, 2018), 12.

5. Michael McCarthy, „US Spent More on Mental Illness Than on Any Other Conditions in 2013, Study Finds", BMJ 353 (20 mai 2016), i2895.

6. Hope Jahren, Lab Girl (New York: Alfred A. Knopf, 2016), 49.

CUPRINS

Prolog
Când corpul atacă creierul
Capitolul 1
Neurobiolog din întâmplare
Capitolul 2
„Trei metri într-o fântână de zece"
Capitolul 3
Activări benigne în creier
Capitolul 4
Celule microgliale pretutindeni
Capitolul 5
O punte către creier
Capitolul 6
„Nu par să existe noi soluții"
Capitolul 7
O epidemie modernă de tulburări cerebrale
Capitolul 8
Transformarea creierului
Capitolul 9
Când mintea e asediată

Capitolul 10
Desluşirea Alzheimerului
Capitolul 11
Căutarea disperată de sinapse sănătoase
Capitolul 12
Restartarea îngrijitorului familiei
Capitolul 13
În căutarea unui extinctor pentru creier
Capitolul 14
Un tratament accelerat?
Capitolul 15
Medicina viitorului
Capitolul 16
O analiză finală
Epilog
Mulțumiri
Note